



62

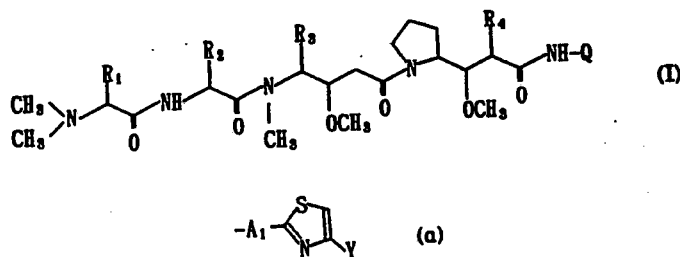
PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07K 5/06, A61K 37/02	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/03054  (43) 国際公開日 1993年2月18日 (18.02.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01005 (22) 国際出願日 1992年8月6日 (06. 08. 92)  (30) 優先権データ 特願平3/223534 1991年8月9日 (09. 08. 91) JP 特願平3/225391 1991年8月12日 (12. 08. 91) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝國薬器製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) [JP/JP] 〒107 東京都港区赤坂二丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 榊原恭一 (SAKAKIBARA, Kyoichi) [JP/JP] 〒152 東京都目黒区八雲4-3-14 Tokyo, (JP) 榎藤昌昭 (GONDO, Masaaki) [JP/JP] 〒245 神奈川県横浜市泉区緑園4-3-1 サンステージ緑園都市東の街5-310 Kanagawa, (JP) 宮崎宏一 (MIYAZAKI, Koichi) [JP/JP] 〒243-04 神奈川県海老名市国分426-1 えびな国分団地6-406 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外 (ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL TETRAPEPTIDE DERIVATIVE

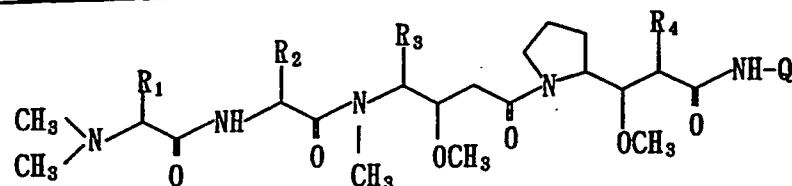
(54) 発明の名称 新規なテトラペプチド誘導体



## (57) Abstract

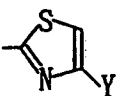
A tetrapeptide derivative represented by general formula (I) or its salt, having a higher cytostatic activity than dolastatin 10, thus being useful as an antitumor drug wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  may be the same or different from one another and each represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl; and Q represents (a) or  $-A_2-R_7$ , wherein  $A_1$  represents a direct bond or  $-CHR_5-$ , Y represents hydrogen or  $-COR_6$ ,  $R_5$  represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl,  $R_6$  represents hydroxy, lower alkoxy, aralkoxy or  $-NR_8R_9$  wherein  $R_8$  and  $R_9$  may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, phenyl or a 4- to 7-membered heterocyclic group bearing one or two heteroatoms selected among S, O and N, or alternatively  $R_8$  and  $R_9$  may form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4- to 7-membered heterocyclic ring which may further bear one heteroatom selected among S, O and N,  $A_2$  represents a direct bond or lower alkylene, and  $R_7$  represents cycloalkyl, aryl or indolyl, provided that the case where both  $R_1$  and  $R_2$  represent isopropyl,  $R_3$  represents sec-butyl,  $R_4$  represents methyl, and Q represents  $\alpha$ -(2-thiazolyl)phenethyl is excluded.

(57) 要約 式



式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表わし；

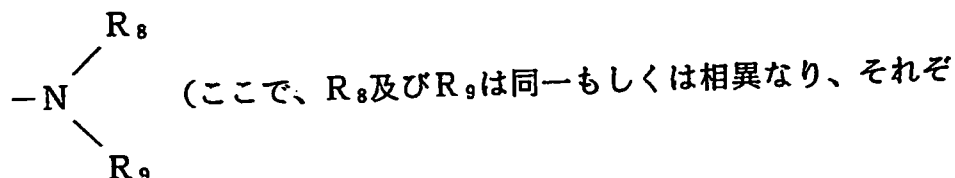
Qは  又は  $-A_2-R_7$  の基を表わし、ここで

$A_1$ は直接結合又は  $-CH-$  を表わし、

Yは水素原子又は  $-COR_6$  を表わし、

$R_5$ は水素原子、低級アルキル基又はアラルキルを表わし、

$R_6$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は



れ水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選ばれる1又は2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基を表わすか、或いは

$R_8$ と $R_9$ はそれらが結合する窒素原子と一緒になつてさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～7員の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、

$A_2$ は直接結合又は低級アルキレン基を表わし、

$R_7$ はシクロアルキル基、アリール基又はインドリル基を表わす、ただし、 $R_1$ 及び $R_2$ がイソプロピル基を表わし、 $R_3$ がsec-ブチル基を表わし、 $R_4$ がメチル基を表わし、そしてQが $\alpha$ -(2-チアゾリル)フェネチル基を表わす場合を除く、

で示されるテトラペプチド誘導体又はその塩は、ドラスタチン10よりも高い細胞増殖抑制作用を有しており、抗腫瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コートジボワール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	TG	トゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

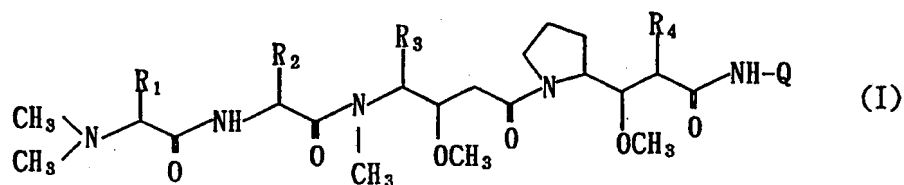
## 明 細 書

## 新規なテトラペプチド誘導体

## 技術分野

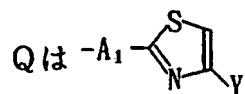
本発明は抗腫瘍作用を有する新規なテトラペプチド誘導体に関し、さ

らに詳しくは式



式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、  
低級アルキル基又はアラルキル基を表わし；



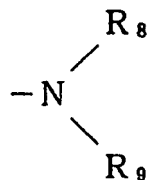
Qは  $-A_1-$  又は  $-A_2-R_7$  の基を表わし、ここで

$A_1$ は直接結合又は  $-CH(R_5)-$  を表わし、

Yは水素原子又は  $-COR_6$  を表わし、

$R_5$ は水素原子、低級アルキル基又はアラルキルを表わし、

$R_6$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は



(ここで、 $R_8$ 及び $R_9$ は同一もしくは相異なり、それぞ

れ水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選

ばれる1又は2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基を表わすか、

或いは

$R_8$ と $R_9$ はそれらが結合する窒素原子と一緒になつてさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～7員の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、

$A_2$ は直接結合又は低級アルキレン基を表わし、

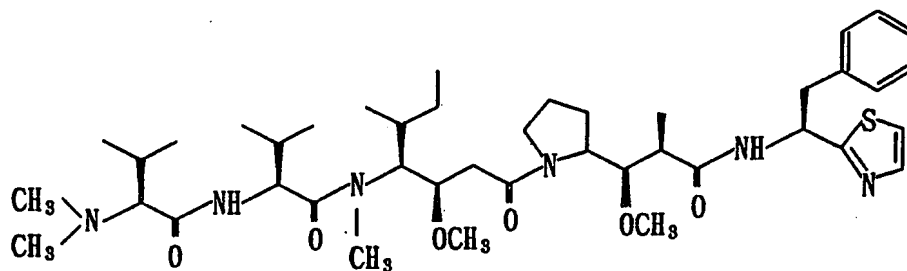
$R_7$ はシクロアルキル基、アリール基又はインドリル基を表わす、

ただし、 $R_1$ 及び $R_2$ がイソプロピル基を表わし、 $R_3$ がsec-ブチル基を表わし、 $R_4$ がメチル基を表わし、そしてQが $\alpha$ -(2-チアゾリル)フェネチル基を表わす場合を除く、

で示されるテトラペプチド誘導体又はその塩に関する。

#### 背景技術

海の軟体動物であるアメフラシ類縁のタツナミガイ(Dolabella auricularia)から細胞生長抑制作用及び／又は抗新生物作用を有するペプチドの単離は今までにいくつかなされており、それらのペプチドはドラスタチン1～15と称されている。このうち、ドラスタチン10は、1987年ペチット等によりインド洋産のタツナミガイから抽出された下記構造式をもつペンタペプチドで、既知の化合物の中で最強の細胞生長抑制作用を有する化合物として知られている(ペチット等, ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 109巻, 6883頁, (1987年)及び特開平2-167278号公報参照)。



[ドラスタチン10]

また、近年になつて、ドラスタチン10そのものの全合成については発表がなされたが（アメリカ特許第4978744号参照）、その誘導体に関しては、現在までのところ全く知られていない。

本発明者らは、ドラスタチン10の誘導体について研究を重ねた結果、前記式（I）で表されるある種のドラスタチン10アナログが、ドラスタチン10よりも高い細胞増殖制御作用を有することを見いだした。さらに、これらの化合物の多くはドラスタチン10よりも治療比（最大有効量／30％延命率の用量）が大きく且つ毒性も低いので抗腫瘍剤として優れていることを見いだした。

即ち、ドラスタチン10のアミノ酸アナログがオリジナルのドラスタチン10よりも高活性を示すばかりでなく、意外なことにそのチアゾール環にカルボキシル誘導体を導入することにより、その作用が格段に増強することを認めた。更に全く驚くべきことに、チアゾール環を除去したような誘導体が、ドラスタチン10よりも遥かに高活性であることを見出した。

#### 発明の開示

これらの知見をもとに完成した本発明の態様は以下の三つのカテゴリーに分類し得る。

- (1) ドラスタチン10のアミノ酸置換体およびそれらの合成
- (2) チアゾール環のカルボキシル誘導体およびそれらの合成
- (3) チアゾール環を除去したテトラペプチド誘導体およびそれらの合成

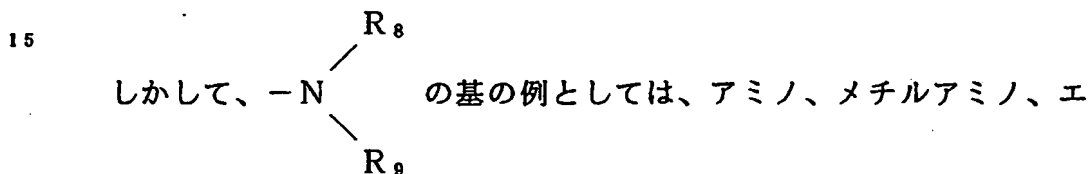
5      カテゴリ（1）に属する化合物群の合成については後記フローシート1、2、3で説明され、カテゴリ（2）に属する化合物の合成については後記フローシート4、5で説明される。またカテゴリ（3）に属する化合物群の合成については後記フローシート6で説明される。

10      本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

15      前記式（I）において、「低級アルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれであつてもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシル基等が挙げられ、「アラルキル基」はアリール-低級アルキル基の意味であり、例えばベンジル、  
20      フェネチル基等が挙げられる。また、「低級アルコキシ基」は低級アルキル部分が上記の意味を有する低級アルキル-O-基であり、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ基等が包含され、「アラルキルオキシ基」はアラルキル部分が上記の意味を有するアラルキル-O-基であり、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ基等が包含される。さらに、「低級アルキレン基」は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれであつてもよく、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン基等が挙げられ、「シクロア

ルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基等の炭素原子数3～7個を有するシクロアルキル基が挙げられ、「アリール基」としては例えばフェニル、ナフチル基等が挙げられる。

- 5  $R_8$ 又は $R_9$ において「S、O及びNから選ばれる1又は2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基」を表わす場合の該複素環式基の例としては、アゼチジニル、フリル、チエニル、ピリジル、ピペリジニル、アゼビニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、  
10 ピリダジニル基等が挙げられ、一方、 $R_8$ と $R_9$ が「それらが結合する窒素原子と一緒になつてさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～7員の複素環式環」を表わす場合の該複素環式環の例としては、アゼチジノ、ヒロリジノ、ピペリジノ、1-パーヒドロアゼピニル、ヒペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基等を挙げることができる。



- チルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、フリルアミノ、ピリジルアミノ、2-チアゾリルアミノ、イミ  
20 ダゾリルアミノ、ピリミジニルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基等を挙げることができる。

前記式(I)の化合物において好ましい一群の化合物は、Qが

$$\begin{array}{c} R_5 \\ | \\ -CH- \end{array} \begin{array}{c} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \\ N \end{array}$$
 (ここで $R_5$ は前記の意味を有する)を表わす場合の化合物であり、この中でも特に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ のうち4つの基がドラスタチン10 ( $R_1$ 及び $R_2$ がイソプロピル基で、 $R_3$ がsec-ブチル基で、 $R_4$ がメチル基で、 $R_5$ がベンジル基である化合物)と同じ基を表わし、残りの1つの基のみがドラスタチン10と異なる基を表わす場合の化合物がとりわけ好適である。

また、好ましい別の一群の化合物は、 $R_1$ 及び $R_2$ がイソプロピル基を表わし、 $R_3$ がsec-ブチル基を表わし、 $R_4$ がメチル基を表わし、そ

10 してQが 
$$\begin{array}{c} R_5 \\ | \\ -CH- \end{array} \begin{array}{c} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \\ N \end{array} \begin{array}{c} COR_6 \end{array}$$
 (ここで $R_5$ はベンジル基を表わし、 $R_6$ は前

記の意味を有する)を表わす場合の化合物である。

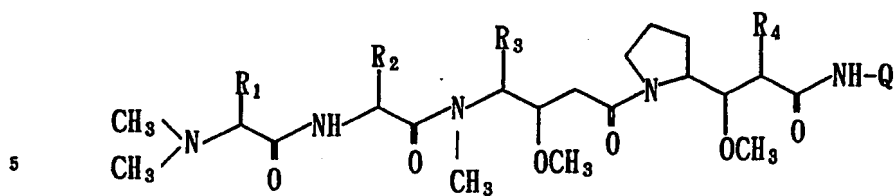
さらに、好ましい別の一群の化合物は、Qが $-A_2-R_7$  (ここで $A_2$ は低級アルキレン基を表わし、 $R_7$ は前記の意味を有する)を表わす場合の化合物である、この中でも特に $R_1$ 及び $R_2$ がイソプロピル基を表わし、 $R_3$ がsec-ブチル基を表わし、 $R_4$ がメチル基を表わし、そして $R_7$ がアリール基を表わす化合物が好適りである。

なお、本発明の前記式(I)の化合物において、置換基 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ 並びにメトキシ基が結合している炭素原子は不整炭素原子であるので、それらは任意のR又はSの立体配置を有することができ、それらは全て本発明の範囲に包含されるが、薬理活性の点からみると、ドラスタチン10と同じ立体配置を有する化合物が好ましい。

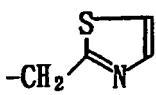
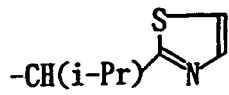
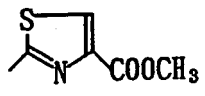
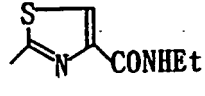
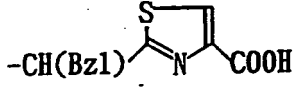
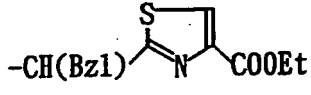
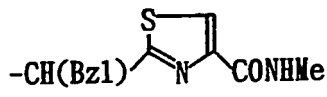
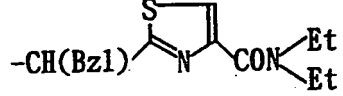
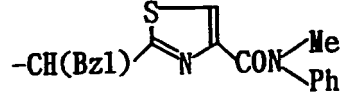
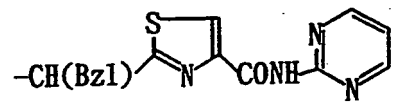
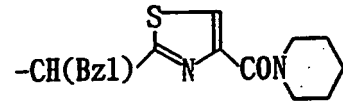

本発明により提供される前記指揮(I)の化合物の代表例としては、




後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。



化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Q
1	i-Pr	i-Pr	i-Bu	Me	
2	Et	"	s-Bu	"	
3	n-Pr	"	"	"	
4	i-Bu	"	"	"	
5	i-Pr	n-Pr	"	"	
6	"	i-Bu	"	"	
7	"	i-Pr	H	"	
8	"	"	Et	"	
9	"	"	t-Bu	"	
10	"	"	1-Me-Bu	"	
11	"	"	i-Pe	"	
12	"	"	Bzl	"	
13	"	"	s-Bu	Et	
14	"	"	"	n-Pr	

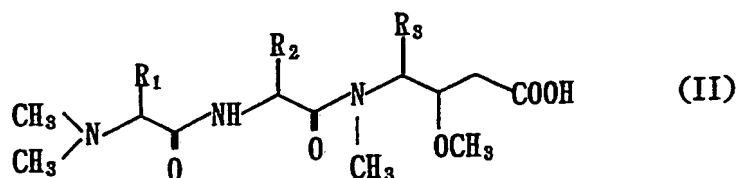
15	"	"	"	Me	
16	"	"	"	"	
17	"	"	"	"	
18	"	"	"	"	
19	"	"	"	"	
20	"	"	"	"	
21	"	"	"	"	
22	"	"	"	"	
23	"	"	"	"	
24	"	"	"	"	
25	"	"	"	"	
26	"	"	"	"	

27	"	"	"	"	-Np
28	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> - 
29	"	"	"	"	-CH(Me)CH <sub>2</sub> -Ph
30	"	"	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph
31	"	s-Bu	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
32	"	i-Pr	i-Pr	"	"
33	"	"	n-Pr	"	"
34	"	"	s-Bu	H	"
35	"	"	"	Et	"

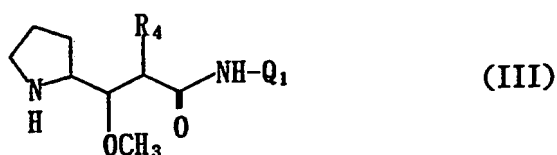
上記各基において、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Peはペンチル基、Bzlはベンジル基、Phはフェニル基、Npはナフチル基を意味している。

前記式(I)のテトラペプチド誘導体は塩として存在することができ、そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩を挙げることができる。

本発明によれば、前記式(I)のテトラペプチド誘導体は、例えばペプチド化学の分野で周知の液相合成法(イー・シュレーダー及びケイ・リュブケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76~136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照)に従って各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができるが、特に下記式(II)



5 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は前記の意味を有する、  
 のトリペプチドフラグメントと、下記式 (III)



10 式中、 $R_4$ は前記の意味を有し、 $Q$ は  $-A_1-\text{thiazole}-Y$  又は  $-A_2-R_7$

の基を表わし、ここで $Y_1$ は水素原子又はメトキシカルボニル基を表わし、

15  $A_1$ 、 $A_2$ 及び $R_7$ は前記の意味を有する、  
 のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが、上記式 (II) 及び (III) の各フラグメントの合成のし易さ、それらの縮合時においてラセミ化の心配がないこと等から最も好適である。基 $Q$ においてチアゾール環の4位の置換基 $Y$ がメトキシカルボニル基以外の基- $COR_6$ を表わす場合の化合物を得るためには、 $Y$ がメトキシカルボニル基を表わす式 (I) の化合物を製造した後、そのメトキシカルボニル基を所望の基- $COR_6$ に変換すればよい。

20 反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセ

トニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、  
 N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) 等の  
 存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)  
 ジフエニルホスホリルアジド (D P P A)、シアノりん酸ジエチル (D  
 5 E P C)、いわゆる B O P 試薬等で処理することにより行うことができ  
 る。

反応温度は、通常  $-10^{\circ}\text{C}$  乃至室温、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  前後であり、式  
 (II) の化合物に対する式 (III) の化合物、有機塩基及び縮合剤の各  
 々の使用割合は、式 (II) の化合物 1 モル当り式 (III) の化合物は少  
 なくとも 1 モル、好ましくは 1.0 ~ 1.1 モル程度用い、有機塩基は 2  
 10 モル程度、縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

基 Q におけるチアゾール環の 4-位の置換基 Y がメトキシカルボニル  
 基を表わす化合物から基  $-\text{CO}-\text{R}_6$  を表わす化合物への変換は、例え  
 ば、 $\text{R}_6$  がヒドロキシ基を表わす場合はアルカリ加水分解することによ  
 り行うことができ、また、 $\text{R}_6$  が他の低級アルコキシ基又はアラルキル  
 15 オキシ基を表わす場合は、 $\text{R}_6$  がヒドロキシ基を表わす場合の化合物を、  
 常法に従い、エステル化することにより行うことができ、一方、 $\text{R}_6$  が

$$\begin{array}{c} \text{R}_8 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_9 \end{array}$$
 を表わす場合には、アンモニア、一級アミン又は二級アミン  
 20

で処理することにより容易に行うことができる。

かくして、目的とする式 (I) のテトラペプチド誘導体が生成し、反  
 応混合物からの単離、精製は、再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、  
 ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

なお、前記反応において出発原料として使用される前記式 (II) 及び前記式 (III) の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

本発明の式 (I) のテトラペプチド誘導体は、ドラスタチン 10 よりも高い細胞増殖抑制作用を有しており、急性骨髄白血病、急性リンパ球白血病、慢性黒色腫、肺の腺癌、神経芽腫、肺の小細胞癌、胸部癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌などの治療に有用である。

細胞成長抑制作用のスクリーニングは、リンパ球白血病 P 3 8 8 細胞を用いて行った。この結果を下記表に示す。

表

化合物の実施例 No.	ED <sub>50</sub> (μg/ml)
1	$3.1 \times 10^{-6}$
4	$1.7 \times 10^{-6}$
5	$3.1 \times 10^{-5}$
15	$2.4 \times 10^{-7}$
16	$2.7 \times 10^{-5}$
23	$< 1.0 \times 10^{-6}$
25	$< 1.0 \times 10^{-6}$
26	$< 1.0 \times 10^{-6}$
28	$2.9 \times 10^{-6}$
ドラスタチン 10	$7.0 \times 10^{-4}$

本発明に係る化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、

固体形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、  
細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば坐剤、軟膏など）  
又は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）の  
いずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかし、上記製  
5 剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブ  
ドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステア  
リン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース  
又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ  
安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコ  
10 ル、ワセリン、カーボックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸  
ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はま  
た、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なる  
が、一般に固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、  
15 そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有している  
ことが望ましい。

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物  
の種類、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えること  
ができるが、一般に1日当たり、0.01～50mg/kg程度とする  
20 ことができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者診断に応  
じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与するこ  
とはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与  
することができる。

以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1～6を参照されたい。ここで、Zはベンジルオキシカルボニル基、Meはメチル基、BU'はtert-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベンジル基を表わし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及び-A<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>は前記の意味を有している。

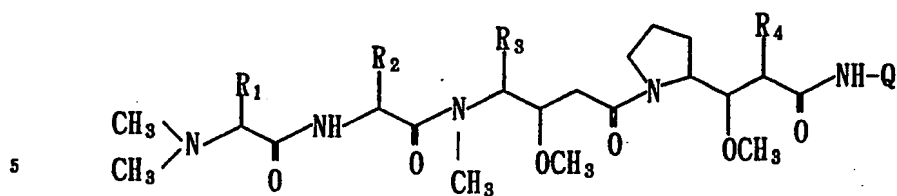
10

15

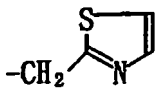
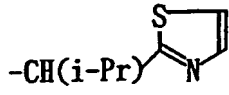
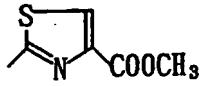
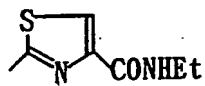
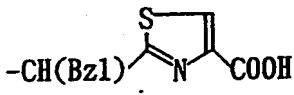
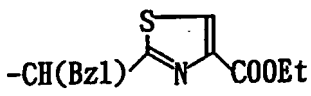
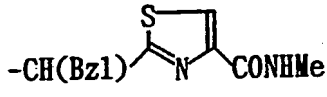
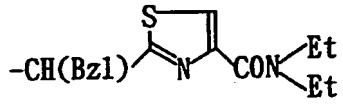
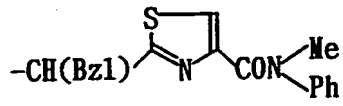
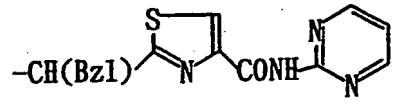
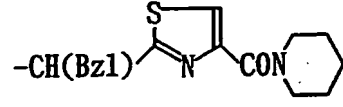

20




後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。



化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Q
1	i-Pr	i-Pr	i-Bu	Me	
2	Et	"	s-Bu	"	
3	n-Pr	"	"	"	"
4	i-Bu	"	"	"	"
5	i-Pr	n-Pr	"	"	"
6	"	i-Bu	"	"	"
7	"	i-Pr	H	"	"
8	"	"	Et	"	"
9	"	"	t-Bu	"	"
10	"	"	1-Me-Bu	"	"
11	"	"	i-Pe	"	"
12	"	"	Bzl	"	"
13	"	"	s-Bu	Et	"
14	"	"	"	n-Pr	"

	15	"	"	"	Me	
	16	"	"	"	"	
5	17	"	"	"	"	
	18	"	"	"	"	
10	19	"	"	"	"	
	20	"	"	"	"	
	21	"	"	"	"	
15	22	"	"	"	"	
	23	"	"	"	"	
20	24	"	"	"	"	
	25	"	"	"	"	
	26	"	"	"	"	

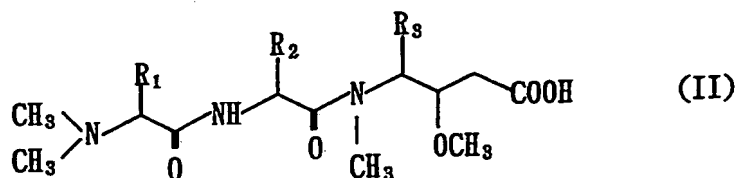
27	"	"	"	"	-Np
28	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> - 
29	"	"	"	"	-CH(Me)CH <sub>2</sub> -Ph
30	"	"	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph
31	"	s-Bu	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
32	"	i-Pr	i-Pr	"	"
33	"	"	n-Pr	"	"
34	"	"	s-Bu	H	"
35	"	"	"	Et	"

上記各基において、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Peはペンチル基、Bzlはベンジル基、Phはフェニル基、Npはナフチル基を意味している。

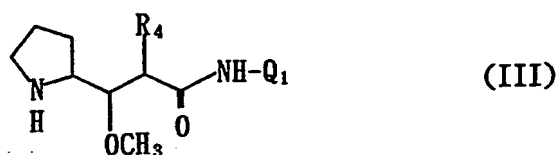
前記式(I)のテトラペプチド誘導体は塩として存在することができ、そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩を挙げることができる。

本発明によれば、前記式(I)のテトラペプチド誘導体は、例えばペプチド化学の分野で周知の液相合成法(イー・シュレーダー及びケイ・リュブケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76~136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照)に従って各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができるが、特に下記式

(II)



5 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は前記の意味を有する、  
のトリペプチドフラグメントと、下記式 (III)



10 式中、 $R_4$ は前記の意味を有し、Qは  $-A_1-\text{thiazole}-Y$  又は  $-A_2-R_7$

の基を表わし、ここで $Y_1$ は水素原子又はメトキシカルボニル基を表わし、

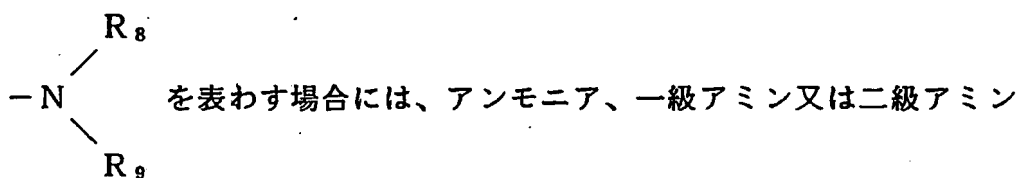
15  $A_1$ 、 $A_2$ 及び $R_7$ は前記の意味を有する、  
のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが、上記式 (II) 及び (III) の各フラグメントの合成のし易さ、それらの縮合時においてラセミ化の心配がないこと等から最も好適である。基Qにおいてチアゾール環の4-位の置換基Yがメトキシカルボニル基以外の基- $COR_6$ を表わす場合の化合物を得るためには、Yがメトキシカルボニル基を表わす式 (I) の化合物を製造した後、そのメトキシカルボニル基を所望の基- $COR_6$ に変換すればよい。

20 反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセ

トニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、  
 N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) 等の  
 存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)  
 ジフエニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノりん酸ジエチル (D  
 EPC)、いわゆるBOP試薬等で処理することにより行うことができ  
 5 る。

反応温度は、通常-10℃乃至室温、好ましくは0℃前後であり、式  
 (II) の化合物に対する式 (III) の化合物、有機塩基及び縮合剤の各  
 々の使用割合は、式 (II) の化合物1モル当り式 (III) の化合物は少  
 なくとも1モル、好ましくは1.0~1.1モル程度用い、有機塩基は2  
 10 モル程度、縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

基Qにおけるチアゾール環の4-位の置換基Yがメトキシカルボニル  
 基を表わす化合物から基-CO-R<sub>6</sub>を表わす化合物への変換は、例え  
 ば、R<sub>6</sub>がヒドロキシ基を表わす場合はアルカリ加水分解することによ  
 り行うことができ、また、R<sub>6</sub>が他の低級アルコキシ基又はアラルキル  
 15 オキシ基を表わす場合は、R<sub>6</sub>がヒドロキシ基を表わす場合の化合物を、  
 常法に従い、エステル化することにより行うことができ、一方、R<sub>6</sub>が



20 で処理することにより容易に行うことができる。

かくして、目的とする式 (I) のテトラペプチド誘導体が生成し、反  
 応混合物からの単離、精製は、再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、  
 ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

なお、前記反応において出発原料として使用される前記式 (II) 及び前記式 (III) の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

本発明の式 (I) のテトラペプチド誘導体は、ドラスタチン 10 よりも高い細胞増殖抑制作用を有しており、急性骨髄白血病、急性リンパ球白血病、慢性黒色腫、肺の腺癌、神経芽腫、肺の小細胞癌、胸部癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌などの治療に有用である。

細胞成長抑制作用のスクリーニングは、リンパ球白血病 P 3 8 8 細胞を用いて行った。この結果を下記表に示す。

表

化合物の実施例 No.	ED <sub>50</sub> (μg/ml)
1	$3.1 \times 10^{-6}$
4	$1.7 \times 10^{-6}$
5	$3.1 \times 10^{-5}$
15	$2.4 \times 10^{-7}$
16	$2.7 \times 10^{-5}$
23	$< 1.0 \times 10^{-6}$
25	$< 1.0 \times 10^{-6}$
26	$< 1.0 \times 10^{-6}$
28	$2.9 \times 10^{-6}$
ドラスタチン 10	$7.0 \times 10^{-4}$

本発明に係る化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、

固体形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、  
細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば坐剤、軟膏など）  
又は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）の  
いずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製  
5 剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブ  
ドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステア  
リン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース  
又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ  
安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコ  
10 ル、ワセリン、カーボツクス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸  
ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はま  
た、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なる  
が、一般に固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、  
15 そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有している  
ことが望ましい。

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物  
の種類、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えること  
ができるが、一般に1日当たり、0.01～50mg/kg程度とする  
20 ことができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者診断に応  
じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与する  
ことはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与  
することができる。

以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1～6を参照されたい。ここで、Zはベンジルオキシカルボニル基、Meはメチル基、BU'はtert-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベンジル基を表わし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及び-A<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>は前記の意味を有している。

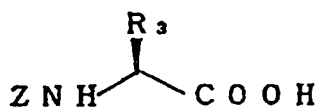
10

15

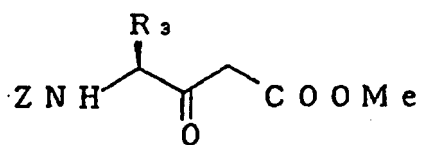
20



15

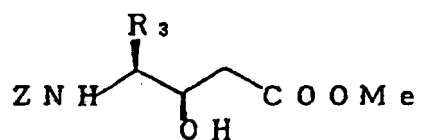
フローシート 1

参考例 1



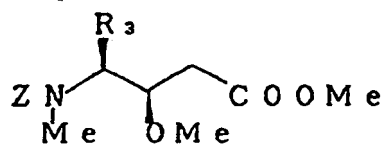
化合物 1

参考例 2



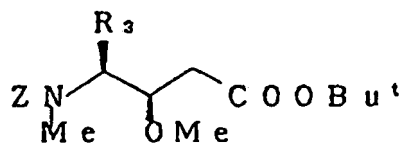
化合物 2

参考例 3



化合物 3

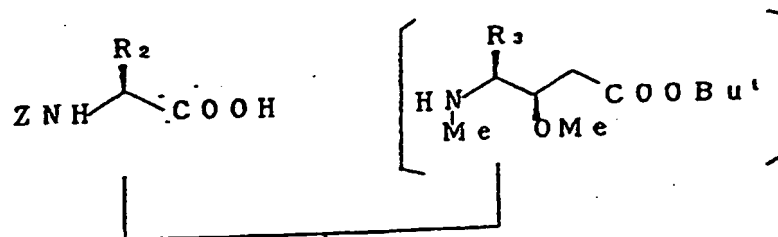
参考例 4



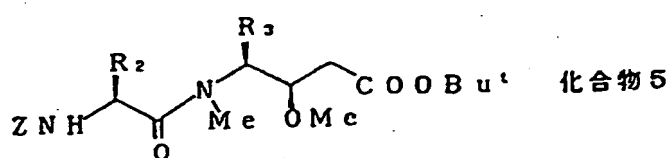
化合物 4

16

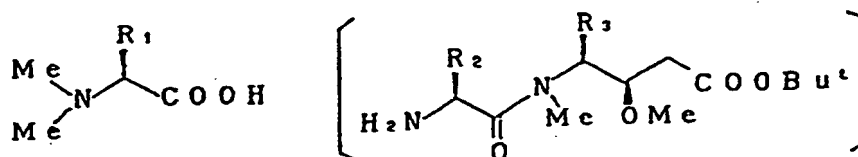
5



参考例 5

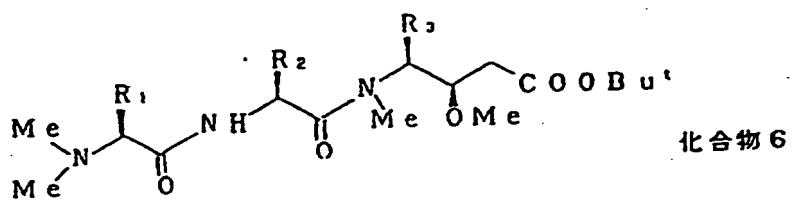


10



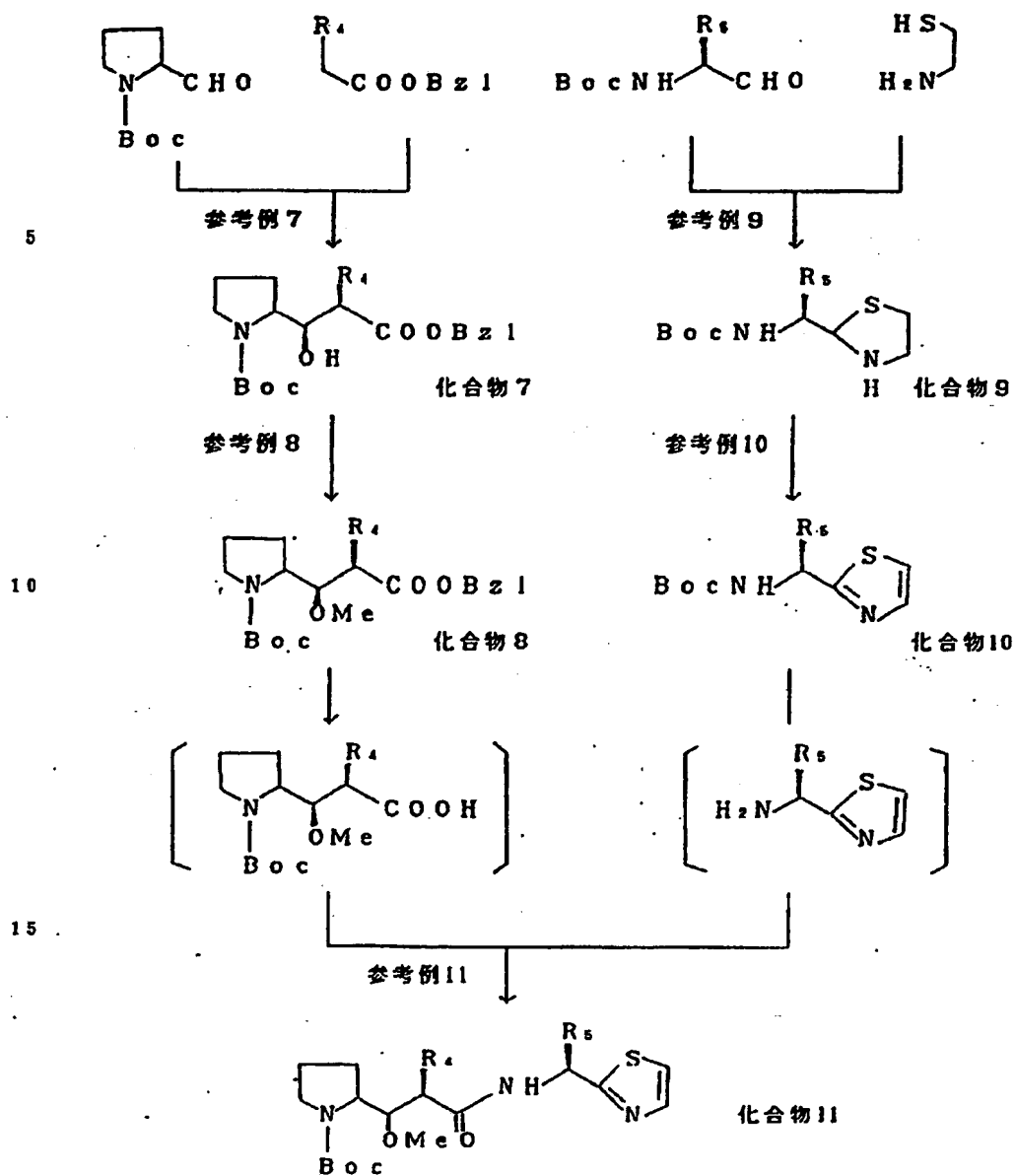
15

参考例 6

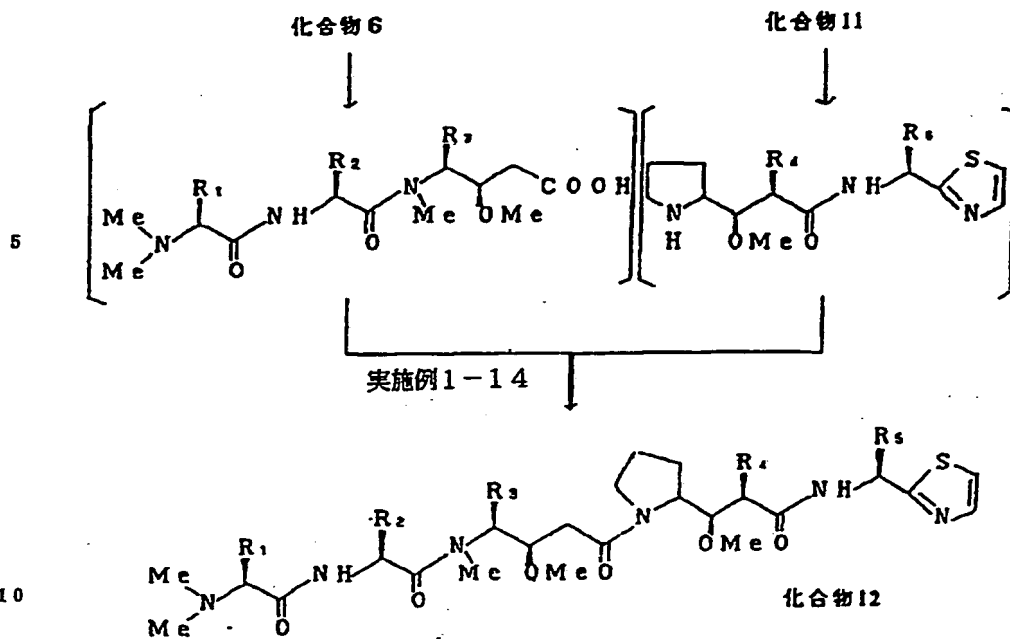


20

## フローシート 2

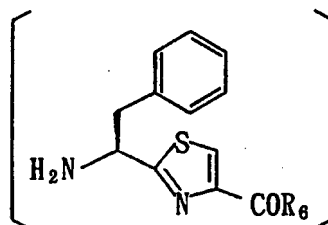
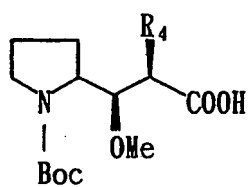
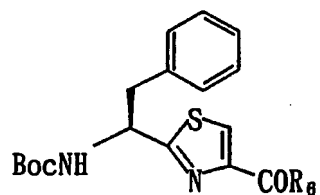


## フローシート 3

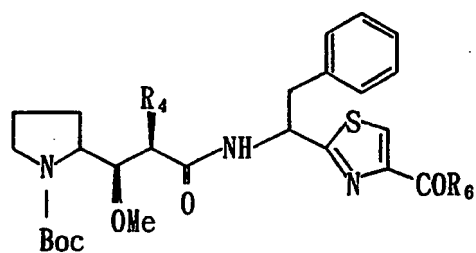


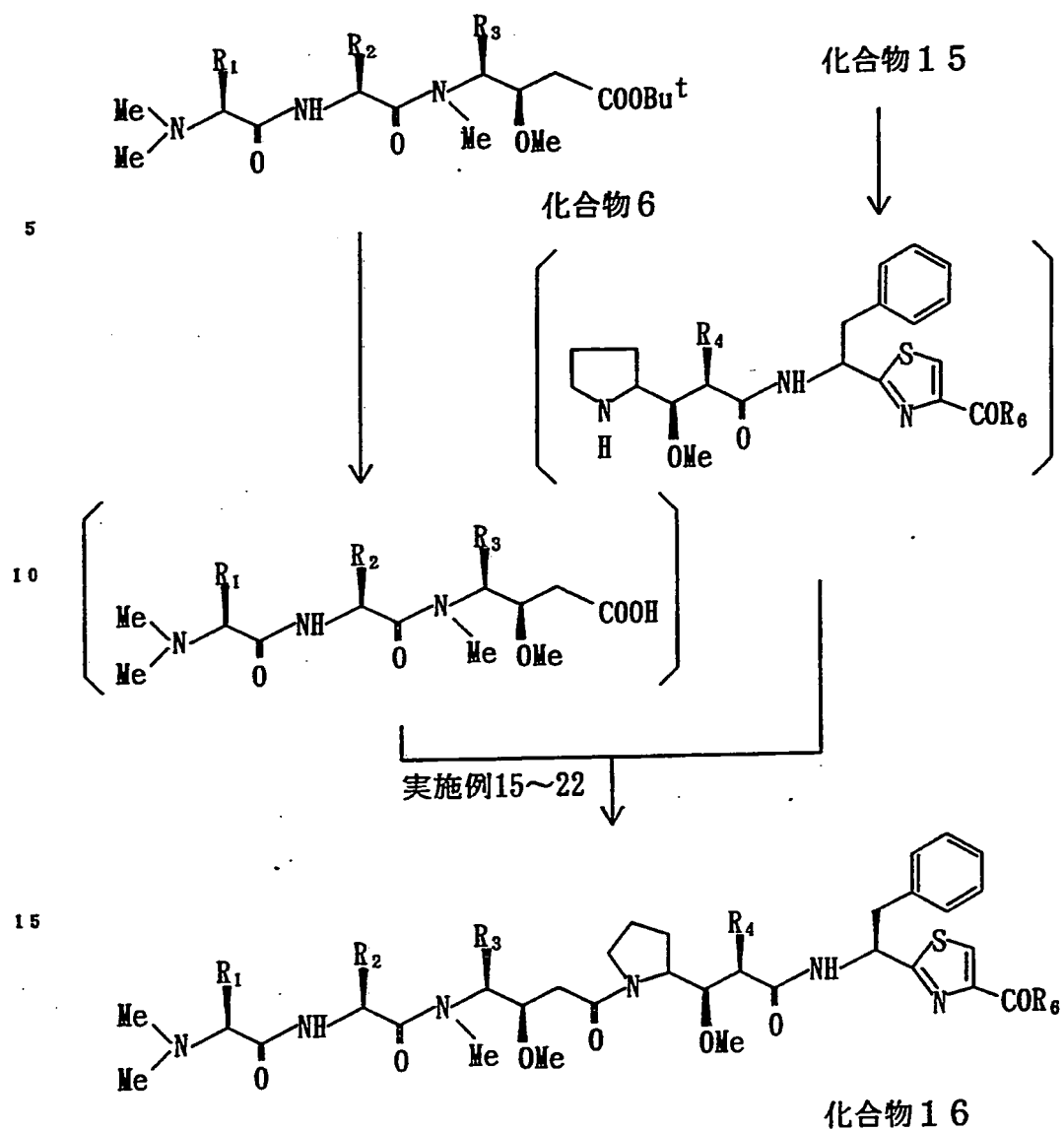
フローシート 4

参考例 1 2  
( $R_6 = \text{OMe} \rightarrow \text{OCH}_2\text{Ph}$ )

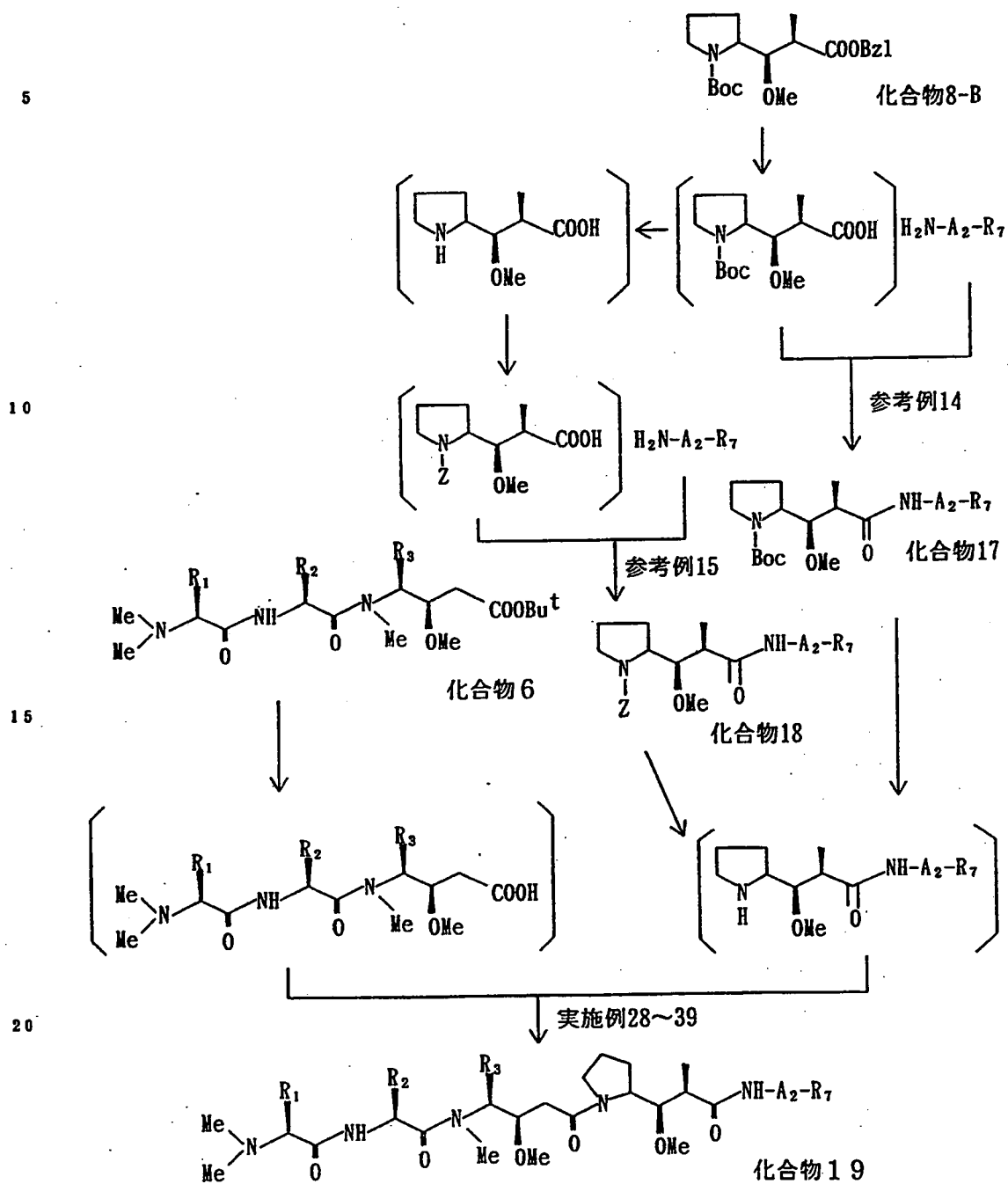


参考例 1 3



フローシート 5

## フローシート 6



## 参考例 1-A

化合物 1-A (化合物 1 において  $R_3 = CH_3$  である化合物) の製造

Z-アラニン 11.15 g (50 ミリモル) をテトラヒドロフラン、  
140 ml に溶かし、これにカルボニルイミダゾール 9.72 g (60  
ミリモル) を投入し室温で 4~5 時間攪拌する。

5 一方マロン酸モノメチルエステルカリウム塩 17.16 g (110 ミ  
リモル) と無水塩化マグネシウム 7.60 g (80 ミリモル) とをテト  
ラヒドロフラン 150 ml にけん濁させ 55° の水浴上で加温しつつ 6  
時間攪拌する。ついでこの反応液を氷冷し、これに上記の反応液を一度  
10 に注入し直ちに冷却浴を除いて室温にて 24 乃至 48 時間攪拌をつづけ  
る。

反応液に水少量を加え、析出したワックス状沈澱から澄明な上清液を  
デカントし、これを減圧濃縮して油状物を得る。上記ワックス状残渣お  
よびこの油状物それぞれに酢酸エチルおよび氷冷した 4 N 塩酸を加えて  
ふりまぜて溶かし両方合せたのち分液し、水層を再び酢酸エチルで抽出  
15 する。酢酸エチル層を氷冷 2 N 塩酸および飽和重曹水で洗い、乾燥し、  
溶媒を留去して淡黄色油状物 13.50 g を得る。シリカゲルのカラム  
クロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル-n-ヘキサン (1:1))  
で精製し、無色~微黄色の油状物として目的の化合物 1-A を得る。1  
2.96 g (92.9%)。

20  $[\alpha]_D^{26} -17.7^\circ$  ( $c=1.01$ , MeOH)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.38(3H, d,  $J=7.1$  Hz)、3.55(2H, s)、3.72(3  
H, s)、4.45(1H, m,  $J=7.1$  Hz)、5.11(2H, s)、  
5.25~5.55(1H, m)、7.34(5H, s)



参考例 1-A と全く同様にして参考例 1-B、1-C、1-D、1-E  
を行ない、化合物 1-B、1-C、1-D、1-E をそれぞれ油状物と  
して得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R <sub>3</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> <sup>*</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1-B	1-B	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	88.9%	N. D.	0.75~1.05(6H, m)、1.1~2.1(4H, m)、 3.54(2H, s)、3.72(3H, s)、4.1~4.6(1H, m)、 5.11(2H, s)、5.2~5.5(1H, m)、7.34(5H, s)
1-C	1-C	CH <sub>3</sub> >CH- CH <sub>3</sub>	87.5%	-22.3° (26°)	0.82(3H, d, J=6.8 Hz)、1.03(3H, d, J=6.8 Hz)、 2.0~2.4(1H, m)、3.54(2H, s)、3.72(3H, s)、 4.2~4.6(1H, m)、5.11(2H, s)、5.1~5.5 (1H, m)、7.34(5H, s)
1-D	1-D	CH <sub>3</sub> >CH-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	93.7%	-35.2° (26°)	0.8~1.05(6H, m)、1.1~1.9(3H, m)、3.55 (2H, s)、3.71(3H, s)、4.1~4.6(1H, m)、 5.11(2H, s)、7.33(5H, s)
1-E	1-E	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> >CH- CH <sub>3</sub>	99.2%	-27.6° (26°)	0.6~1.5(9H, m)、3.54(2H, s)、3.71(3H, s)、 4.2~4.5(1H, m)、5.10(2H, s)、5.15~5.45 (1H, m)、7.34(5H, s)

\*) c=1.00、MeOH

## 参考例 2-A

化合物 2-A (化合物 2 において  $R_3 = CH_3$  である化合物) の製造

参考例 1-A で得た化合物 1-A 12.96 g (46.45 ミリモル) をメタノール 380 ml に溶かし、 $-78^\circ$  で攪拌しつつ水素化ホウ素ナトリウム 3.56 g (93.67 ミリモル) を一度に投入する。冷却  
5 攪拌を 6 時間つけたのち氷冷した 1 N 塩酸を徐々に加え、酸性になったことを確認したら減圧濃縮し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和重曹水で洗ったのち乾燥し、溶媒を留去すると結晶 12.93 が得られる。イソプロピルエーテルから再結晶して目的  
10 の化合物 2-A が融点  $78^\circ$  の無色針状晶として得られる。11.09 g (85.0%)。

$[\alpha]_D^{28} -4.4^\circ$  ( $c=1.00$ , MeOH)

$C_{14}H_{19}NO_5$  として

計算値      C=59.77%    H=6.81%    N=4.98%

実測値      C=59.83%    H=6.92%    N=5.07%

15  $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.15(3H, d,  $J=6.8$  Hz)、2.35~2.55(2H, m)、  
3.70(3H, s)、3.85~4.15(1H, m)、5.09(2H, s)、7.34(5H, s)

参考例 2-A と全く同様にして参考例 2-B、2-C、2-D、2-E  
20 を行ない、化合物 2-B、2-C、2-D、2-E を得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R <sub>3</sub>	収率	融点	旋光度*	分析値	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
2-B	2-B	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	88.1%	126°	-13.6° (27°)	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> 計 C 62.12% H 7.49% N 4.53% 実 C 61.99% H 7.51% N 4.75%	0.75~1.05(3H, m)、1.1~1.7 (4H, m)、2.35~2.55(2H, m)、 3.69(3H, s)、3.8~4.15 (1H, m)、4.65~4.95(1H, m)、 5.10(2H, s)、7.34(5H, s)
2-C	2-C	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> >CH-	80.7%	81°	+9.6° (28°)	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> 計 C 62.12% H 7.49% N 4.53% 実 C 62.16% H 7.51% N 4.70%	0.87(3H, d, J=6.5 Hz)、0.95 (3H, d, J=6.5 Hz)、1.9~ 2.35(1H, m)、2.4~2.6 (2H, m)、3.18(1H, br, d)、 3.69(3H, s)、4.45~4.80 (1H, m)、5.10(2H, s)、 7.34(5H, s)
2-D	2-D	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> >CH-CH <sub>2</sub> -	81.9%	100°	-21.5° (26°)	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> 計 C 63.14% H 7.79% N 4.33% 実 C 63.05% H 7.76% N 4.62%	0.90(3H, d, J=6.2 Hz)、0.92 (3H, d, J=6.2 Hz)、1.1~1.8 (3H, m)、2.35~2.55(2H, dd)、 3.69(3H, s)、3.8~4.15 (1H, m)、4.65~4.95(1H, m)、 5.10(2H, s)、7.34(5H, s)

## 参考例 2-統

参考例	化合物	R <sub>3</sub>	収率	融点	旋光度*	分析値	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
2-E	2-E	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	86.4%	77°	+6.9° (27°)	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> 計 C 63.14% H 7.79% N 4.33% 実 C 63.12% H 7.78% N 4.35%	0.8~1.05(6H, m)、1.3~1.95 (3H, m)、2.4~2.6(2H, m)、 3.1~3.25(1H, br, d)、 3.69(3H, s)、3.8~4.15 (1H, m)、4.66(1H, br, d)、 5.10(2H, s)、7.34(5H, s)

\*) c=1.00、MeOH

## 参考例 3-A

化合物 3-A (化合物 3 において  $R_3 = CH_3$  である化合物) の製造

参考例 2-A で得た化合物 2-A 9. 78 g (34. 80 ミリモル)  
をジメチルホルムアミド 100 ml に溶かし、酸化銀 40. 0 g (17  
2. 41 ミリモル) とヨウ化メチル 50 ml を加え、35° の水浴中 5  
時間攪拌する。濾過し、酸化銀をジメチルホルムアミドで洗い、濾洗液  
を合せて 50° 以下で減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルで充分抽出し、  
酢酸エチル層を 5% チオ硫酸ナトリウムついで飽和重曹水で洗い、乾燥  
し、溶媒を留去して黄色油状物 10. 43 g を得る。シリカゲルのカラ  
ムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン-酢酸エチル (5: 1)) で  
精製して目的の化合物 3-A を微黄色油状物として得る。7. 63 g (7  
1. 0%)。

$[\alpha]_D^{25} -39.8^\circ$  ( $c=1.03$ , MeOH)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.21(3H, d,  $J=6.8$  Hz)、2.47(2H, d,  $J=6.2$   
Hz)、2.80(3H, s)、3.38(3H, s)、3.64(3H, s)、  
5.13(2H, s)、7.34(5H, s)

参考例 3-A と全く同様にして参考例 3-B、3-C、3-D、3-E  
を行ない、化合物 3-B、3-C、3-D、3-E をそれぞれ油状物  
として得た。

参考例	化合物	R <sub>3</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> <sup>*</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
3-B	3-B	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	72.5%	-50.7° (25°)	0.75~1.05(3H, m)、1.05~1.8(4H, m)、2.48 (2H, t, J=5.5 Hz)、2.75(3H, s)、3.36, 3.38 (3H, s)、3.63(3H, s)、5.13(2H, s)、 7.34(5H, s)
3-C	3-C	CH <sub>3</sub> >CH- CH <sub>3</sub>	67.9%	-20.7° (26°)	0.8~1.15(6H, m)、1.8~2.2(1H, m)、 2.4~2.6(2H, m)、2.80(3H, s)、3.31, 3.38 (3H, s)、3.65, 3.66(3H, s)、5.13(2H, s)、 7.33(5H, s)
3-D	3-D	CH <sub>3</sub> >CH-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	83.9%	-34.2° (26°)	0.7~1.0(6H, m)、1.25~1.6(3H, m)、2.47 (2H, t, J=5.6 Hz)、2.74(3H, s)、3.35, 3.37 (3H, s)、3.62(3H, s)、5.13(2H, s)、 7.33(5H, s)
3-E	3-E	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> >CH- CH <sub>3</sub>	74.4%	-4.0° (27°)	0.7~1.1(6H, m)、1.1~1.9(3H, m)、 2.4~2.6(2H, m)、2.78(3H, s)、3.29, 3.38 (3H, s)、3.66(3H, s)、3.75~4.2(2H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)

\*) c=1.00、MeOH

## 参考例 4-A

化合物 4-A (化合物 4 において  $R_3 = CH_3$  である化合物) の製造

参考例 3-A で得た化合物 3-A 6.60 g (21.36 ミリモル)  
をジオキサン 100 ml に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム 23.5 ml  
(23.5 ミリモル) を加えて室温で 2 乃至 3 時間攪拌する。反応液に  
20% クエン酸を加えて pH 4.0 としたのち減圧濃縮し、析出した油  
状物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、乾燥  
し溶媒を留去すると無色～微黄色の油状物が残る。

これをジクロルメタン 60 ml に溶かし濃硫酸 0.8 ml を加え、耐  
圧瓶中にてイソブテン 25 ml と室温にて 48 乃至 96 時間振りまぜる。  
反応液を飽和重曹水に注入し、窒素ガスを吹き込んでイソブテンと大部  
分のジクロルメタンを除去したのち析出した油状物を酢酸エチルで抽出  
し、酢酸エチル層を飽和重曹水で洗浄し乾燥する。溶媒を留去して残っ  
た黄色油状物 (7.32 g) をシリカゲルクロマトグラフィ (溶出液:  
ベンゼン-酢酸エチル (10:1)) で精製し目的の化合物 4-A 6.  
31 g (84.1%) を無色～微黄色の油状物として得る。

$[\alpha]_D^{27} -33.0^\circ$  ( $c=1.02$ , MeOH)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.21(3H, d,  $J=6.8$  Hz)、1.44(9H, s)、2.38(2  
H, d,  $J=6.2$  Hz)、2.82(3H, s)、3.38(3H, s)、  
3.5~3.85(1H, m)、3.85~4.4(1H, m)、5.13(2  
H, s)、7.34(5H, s)

参考例 4-A と全く同様にして参考例 4-B、4-C、4-D、4-E  
を行ない、化合物 4-B、4-C、4-D、4-E をそれぞれ油状物  
として得た。



参考例	化合物	R <sub>3</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> <sup>*</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
4-B	4-B	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	84.0%	-42.0° (27°)	0.7~1.05(3H, m)、1.44(9H, s)、2.25~2.5 (2H, m)、2.77(3H, s)、3.37、3.38(3H, s)、 3.5~3.75(1H, m)、3.75~4.25(1H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)
4-C	4-C	CH <sub>3</sub> >CH- CH <sub>3</sub>	75.2%	-17.8° (27°)	0.8~1.1(6H, m)、1.45(9H, s)、1.75~2.25 (1H, m)、2.25~2.5(2H, m)、2.81(3H, s)、 3.31、3.39(3H, s)、3.7~4.05(2H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)
4-D	4-D	CH <sub>3</sub> >CH-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	75.8%	-28.9° (26°)	0.7~1.0(6H, m)、1.44(9H, s)、2.25~2.5 (2H, m)、2.77(3H, s)、3.36(3H, s)、 3.45~3.75(1H, m)、3.8~4.4(1H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)
4-E	4-E	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> >CH- CH <sub>3</sub>	87.6%	-12.0° ** (27°)	0.7~1.05(8H, m)、1.45(9H, s)、1.65~1.75 (1H, m)、2.3~2.45(2H, m)、2.79(3H, s)、 3.29、3.39(3H, s)、3.75~4.2(2H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)

\*) c=1.00、MeOH    \*\*) CHCl<sub>3</sub>

## 参考例 5-A

化合物 5-A (化合物 5 において  $R_2 =$ 

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{、} R_3 = \text{CH}_3 \text{であ}$$

る化合物) の製造

参考例 4-A で得た化合物 4-A 0.70 g (2.00 ミリモル) を  
 t-ブタノール・水 (9 : 1) 20 ml に溶かし 5% パラジウム炭素 0.  
 1 g を加え水素気流下 2 時間攪拌する。反応後触媒を濾別、洗浄し、濾  
 洗液を減圧濃縮する。残る油状物をベンゼン 30 ml に溶かし、再び減  
 10 圧濃縮し、更にこの操作をもう一回くり返す。得られた油状物を Z-バ  
 リン 0.56 g (2.23 ミリモル) と共にアセトニトリル 10 ml に  
 溶かし氷冷攪拌下 DCC 0.43 g (2.09 ミリモル) を投入する。  
 まもなく結晶が析出する。少くとも 3 時間 0° で、その後氷のとけるに  
 まかせ一夜攪拌をつづけたのち反応液を酢酸エチルでうすめ、結晶を濾  
 15 別し酢酸エチルで洗う。濾洗液を減圧濃縮しシロップ状残渣を酢酸エチ  
 ルに溶かし不溶物があれば濾別したのち酢酸エチル溶液を氷冷 2 N 塩酸  
 および飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して無色油状物 1.01  
 g を得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン  
 -酢酸エチル (5 : 1)) で精製して目的の化合物 5-A 0.67 g  
 (74.4%) を無色油状物として得る。

$[\alpha]_D^{28} -31.4^\circ$  (c=1.02, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.8~1.1(6H, m)、1.17(3H, d, J=6.8 Hz)、  
 1.45(9H, s)、2.25~2.45(2H, m)、3.00(3H, s)、  
 3.37(3H, s)、3.68(1H, dd, J=12.1 Hz, 6.2

Hz)、4.35~4.75(2H, m)、5.09(2H, s)、5.56

(1H, br, d)、7.33(5H, s)

参考例 5 - A と全く同様にして以下の化合物を得た。

5

10

15

20

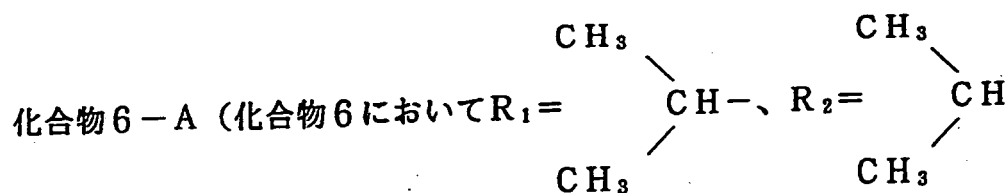
参考例	化合物	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> <sup>*</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
5-B	5-B	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	80.2%	-46.2° (27°)	0.7~1.1(9H, m)、1.45(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.98(3H, s)、 3.37(3H, s)、3.6~3.8(1H, m)、 4.3~4.7(2H, m)、5.10(2H, s)、 5.50(1H, br, d)、7.33(5H, s)
5-C	5-C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	73.6%	-32.9° (25°)	0.75~1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.97(3H, s)、 3.35(3H, s)、3.7~4.0(1H, m)、 4.3~4.7(2H, m)、5.09(2H, s)、 5.48(1H, br, d)、7.32(5H, s)
5-D	5-D	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	76.6%	-33.6° (25°)	0.7~1.2(14H, m)、1.46(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.99(3H, s)、 3.34(3H, s)、3.6~4.0(1H, m)、4.35~ 4.65(2H, dd, J=9.5Hz, 6.6Hz)、5.09 (2H, s)、5.41(1H, br, d)、7.32(5H, s)
5-E	5-E	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	85.4%	-41.1° (27°)	0.7~1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.3~2.45(2H, m)、2.97(3H, s)、 3.35(3H, s)、3.5~3.8(1H, m)、 4.4~4.7(2H, m)、5.08(2H, s)、 5.3~5.6(1H, br, d)、7.34(5H, s)

参考例 5 一統

参考例	化合物	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> <sup>*</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
5-F	5-F	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	58.7%	-11.0° (27°)	0.7~1.1(6H, m)、1.45(9H, s)、 2.3~2.45(2H, m)、2.82(3H, s)、 3.36(3H, s)、3.75~4.15(3H, m)、 5.12(2H, s)、5.8(1H, br)、 7.34(5H, s)
5-G	5-G	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	81.3%	-22.2° (26°)	0.65~1.1(12H, m)、1.45(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.96(3H, s)、 3.34(3H, s)、3.75~4.05(1H, m)、 4.35~4.7(2H, m)、5.10(2H, s)、 5.50(1H, br, d)、7.33(5H, s)
5-H	5-H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	62.6%	-26.5° (24°)	0.7~1.1(12H, m)、1.45(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.97(3H, s)、 3.34(3H, s)、3.7~4.05(1H, m)、 4.35~4.7(2H, m)、5.09(2H, s)、 5.43(1H, br, d)、7.32(5H, s)
5-I	5-I	PhCH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	59.3%	-4.8° (26°)	0.65~1.1(9H, m)、1.48(9H, s)、 2.1~2.3(2H, m)、2.9~3.1(2H, m)、 3.31(3H, s)、3.5~4.0(2H, m)、 4.3~4.7(1H, m)、5.06(2H, s)、 5.55(1H, br, d)、7.25(5H, s)、7.31(5H, s)

\* c=1.00、MeOH

## 参考例 6-A



一、 $R_3 = \text{CH}_3$ —である化合物) の製造

参考例 5-A で得た化合物 5-A 0.65 g (1.44 ミリモル) を  
 t-ブタノール・水 (9 : 1) 15 ml に溶かし、5%パラジウム炭素  
 50 mg を加え、水素気流下 2 時間攪拌する。反応後触媒を濾別、洗浄  
 し、濾洗液を減圧濃縮する。油状残渣をベンゼン 30 ml に溶かし再び  
 減圧濃縮、この操作を更にもう一回くり返す。得られた油状物をジメチ  
 ルホルムアミド 6 ml に溶かし、N, N-ジメチルバリン 0.25 g  
 (1.72 ミリモル) と DEPC 0.29 g (1.78 ミリモル) と  
 を加え、均一な溶液になるまで室温で攪拌したのち氷冷し、トリエチル  
 アミン 0.17 g (1.68 ミリモル) をジメチルホルムアミド 1 ml  
 に溶かした液を 4 分間で滴下する。その後少なくとも 4 時間 0° で、氷の  
 とけるにまかせ一夜攪拌したのち透明な反応液を酢酸エチルでうすめ、  
 酢酸エチル溶液を飽和重曹水で充分洗ったのち乾燥する。溶媒を留去し  
 て残った淡褐色油状物 0.66 g をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶  
 出液: 酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1)) で精製して目的の化合物 6-A  
 0.46 g (71.9%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{27} -56.5^\circ$  ( $c=1.00$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.8~1.1(12H, m)、1.15(3H, d,  $J=7.0$  Hz)、  
 1.45(9H, s)、2.27(6H, s)、3.05(3H, s)、  
 3.38(3H, s)、3.55~3.85(1H, m)、4.35~

37

4.65(1H, m)、4.65~4.95(1H, m)、0.88(1H,

br, d)

参考例 6 - A と全く同様にして以下の化合物を得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	収率	融点	[α] <sub>D</sub> <sup>*</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
6-B	6-B	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH-CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	58.1%	油	-52.7° (26°)	0.7~1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.28(6H, s)、3.01(3H, s)、3.37 (3H, s)、3.5~3.85(1H, m)、 4.45~4.95(3H, m)、 7.65(1H, br, d)
6-C	6-C	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	61.8%	油	-42.9° (26°)	0.75~1.05(12H, m)、1.25 (3H, d, J=7.0 Hz)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.01(3H, s)、 3.35(3H, s)、3.7~4.05(1H, m)、 4.73(1H, dd, J=9.5Hz, 6.6Hz)、 7.62(1H, br, d)
6-D	6-D	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	90.3%	油	-14.5° (26°)	0.7~1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.30(6H, s)、2.85(3H, s)、 3.37(3H, s)、3.8~4.0(1H, m)、 4.0~4.2(2H, m)、4.4~4.65 (1H, m)、7.0~7.15(1H, br)



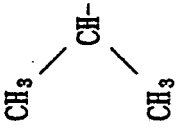
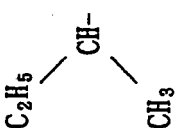

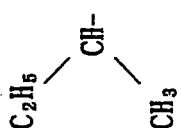
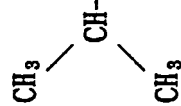
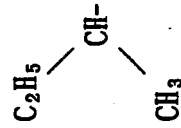
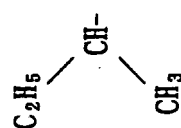
参考例 6—続

参考例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	収率	融点	[α] <sub>D</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
6-E	6-E	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	70.3%	油	-62.8° (28°)	0.7~1.1(15H, m)、1.45(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.02(3H, s)、3.37 (3H, s)、3.5~3.85(1H, m)、 4.35~4.65(1H, m)、4.74 (1H, dd, J=9.2Hz, 6.4Hz)、 6.84(1H, br, d)
6-F	6-F	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	77.5%	122°	-51.0° (27°)	0.7~1.15(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.02(3H, s)、 3.35(3H, s)、3.7~4.0(1H, m)、 4.3~4.6(1H, m)、4.65~4.9 (1H, m)、6.86(1H, br, d)
6-G	6-G	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ > \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	79.2%	油	-57.8° (26°)	0.7~1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.01(3H, s)、 3.36(3H, s)、3.5~3.8(1H, m)、 4.80(1H, dd, J=9.2Hz, 6.2Hz)、 6.85(1H, br, d)

## 参考例 6 一統

参考例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	収率	融点	[α] <sub>D</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
6-H	6-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	84.7%	112°	-44.4° (27°)	0.65~1.15(18H, m)、1.46 (9H, s)、2.26(6H, s)、3.01 (3H, s)、3.35(3H, s)、 3.7~4.05(1H, m)、4.80 (1H, dd, J=9.2 Hz, 6.4Hz)、 6.89(1H, br, d)
6-I	6-I	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH-CH}_2- \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	80.1%	油	-59.2° (26°)	0.7~1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.24(6H, s)、3.01(3H, s)、 3.36(3H, s)、3.5~3.85(1H, m)、 4.5~4.95(2H, m)、6.95 (1H, br, d)
6-J	6-J	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	68.6%	93°	-43.3° (27°)	0.7~1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.01(3H, s)、 3.34(3H, s)、3.7~4.0(1H, m)、 4.5~4.95(2H, m)、6.90 (1H, br, d)

参考例6-続

参考例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	収率	融点	[α] <sub>D</sub>	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
6-K	6-K	H			72.7%	油	** -25.7° (24°)	0.7-1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.42(6H, s)、3.00(3H, s)、3.35 (3H, s)、3.7-4.0(1H, m)、4.74 (1H, dd, J=9.0Hz, J=6.4Hz)、 7.75(1H, br. d)
6-L	6-L		PhCH <sub>2</sub> -		86.0%	油	-18.0° (27°)	0.7-1.0(15H, m)、1.48(9H, s)、 2.19(6H, s)、2.76(3H, s)、3.31 (3H, s)、3.6-3.9(1H, m)、4.3- 4.7(1H, m)、5.26(1H, dd, J=8.8Hz, 7.7Hz)、6.87(1H, br. d)、7.26(5H, s)
6-M	6-M				72.5%	104°	-45.7° (27°)	0.7-1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.27(6H, s)、3.01(3H, s)、3.34 (3H, s)、3.7-4.0(1H, m)、4.82 (1H, dd, J=9.2Hz, J=7.0Hz)、 6.80(1H, br. d)

\* c=1.00, MeOH

\*\* CHCl<sub>3</sub>(c=0.315)

## 参考例 7

化合物 7-A (化合物 7 において  $R_4=H$  である化合物) の製造

無水テトラヒドロフラン 10 ml に 23.8% LDA テトラヒドロフラン:ヘキサン (1:1) 溶液 7 ml (15.5 ミリモル) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で窒素雰囲気下、攪拌しながら滴下する。ついでドライアイス-アセトン浴で  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却する。酢酸ベンジル 2.3 g (15 ミリモル) を 30 分間かけて滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 5 分間攪拌した後、Boc-Loop ロリナール 2.0 g (10 ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶かした溶液を 1 時間かけて滴下する。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、氷冷した 1 N 塩酸 30 ml を加え、室温まで温度を上げる。酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を減圧で留去し、ヘキサン:酢酸エチル (5:1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 7-A 1.12 g (32.0%) を油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -23.7^{\circ}$  ( $c=1.26$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

MS 331, 276

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.46(9H, s)、2.47(2H, d,  $J=6.8$  Hz)、3.7~4.3(2H, m)、5.15(2H, s)、7.2~7.4(5H, m)

## 参考例 8

化合物 8-A (化合物 8 において  $R_4=H$  である化合物) の製造

参考例 7 で得た化合物 7-A 560 mg (1.6 ミリモル) をジクロルメタン 27 ml に溶かし氷-食塩で冷却下  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  202  $\mu$ l (1.6 ミリモル) を加え、ジアゾメタン (32 ミリモル) のエーテル溶液を 30 分間で滴下する。氷-食塩で冷却下さらに 2 時間攪拌後飽

和重曹水 2 ml を加える。不溶物を濾過して除いた後、酢酸エチル抽出して水洗し、乾燥する。溶媒を減圧で留去してヘキサン：酢酸エチル（5：1）を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、油状の目的の化合物 8-A を 378 mg（65.0%）得た。

5  $[\alpha]_D^{25} -58.7^\circ$  ( $c=0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

MS 241, 218

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.46(9H, s)、2.47(2H, d,  $J=7.5$  Hz)、3.34(3H, s)、3.6~4.3(2H, m)、5.14(2H, s)、7.2~7.4(5H, m)

#### 10 参考例 9

化合物 9-A（化合物 9 において  $R_5 = \text{CH}_3$  である化合物）の製造

システアミン塩酸塩 6.82 g（60 ミリモル）をジメチルホルムアミド 50 ml に溶かしトリエチルアミン 8.4 ml で中和した溶液と、Boc-アラニノール 8.75 g（50 ミリモル）を酸化して得た粗 Boc-アラニナールをジメチルホルムアミド 50 ml に溶かした溶液を混合して、室温で 1 晩攪拌する。溶媒を減圧で留去して生じた結晶を酢酸エチルに溶解し 10% クエン酸、飽和重曹水で洗った後酢酸エチル層を乾燥する。溶媒を減圧で留去して白色結晶の目的の化合物 9-A 4.93 g（42.6%）を得た。

20 融点 81.0~84.1°C

MS 232 ( $\text{M}^+$ )、159

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.24(3H, d,  $J=6.6$  Hz)、1.45(9H, s)、2.1(1H, br)、4.42(1H, d,  $J=8.1$  Hz)

#### 参考例 10

化合物 10-A (化合物 10 において  $R_5 = CH_3$  である化合物) の製造

参考例 9 で得た化合物 9-A 1.34 g (5.77 ミリモル) と二酸化マンガン 12.5 g をベンゼン 58 ml 中 55℃ で 1.5 時間攪拌する。懸濁液を濾過して溶媒を減圧で留去し、ヘキサン：酢酸エチル (5 : 1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。目的の化合物 10-A を油状物として、118 mg (9.0%) 得た。

$[\alpha]_D^{22} -36.0^\circ$  ( $c=1.29$ ,  $CH_2Cl_2$ )

MS 228( $M^+$ ) 172

$^1H-NMR$  ( $CD_2Cl_2$ ,  $\delta$ ) 1.43(9H, s)、1.56(3H, d,  $J=7.2$  Hz)、4.9  
~5.2(2H, m)、7.26(1H, d,  $J=3.3$  Hz)、7.67  
(1H, d,  $J=3.3$  Hz)

#### 参考例 11-A

化合物 11-A (化合物 11 において  $R_4 = H$ 、 $R_5 = PhCH_2$  である)

#### 化合物の製造

参考例 8 で得た化合物 8-A 220 mg (0.604 ミリモル) を  $t$ -ブタノール：水 (9 : 1) 9 ml に溶かしパラジウム炭素を 50 mg 加え水素気流下攪拌する。反応終了後、反応液を濾過して溶媒を減圧下留去すると固形物が 165 mg (0.604 ミリモル) 得られる。これをアセトニトリル 3 ml に溶かし BOP 試薬 267 mg (0.604 ミリモル)、既知化合物である化合物 10-B (化合物 10 において  $R_5 = CH_2Ph$  である化合物) から得られるトリフルオロ酢酸塩 192 mg (0.604 ミリモル) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 195 mg (1.51 ミリモル) を滴下する。室温で 1 晩攪拌した後、

溶媒を減圧下留去してジクロルメタンに溶かし、10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥した。溶媒を減圧で留去し、得られた粗生成物をジクロルメタン-メタノール(50:1)を溶出液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。目的の化合物11-Aを無定形粉末として262mg(94.4%)得た。

$[\alpha]_D^{27} -86.4^\circ$  (c=0.43, MeOH)

MS 428, 368

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.47(9H, s)、2.29(2H, d,  $J=6.2$  Hz)、3.27(3H, s)、5.63(1H, m)、7.1~7.3(6H, m)、7.40(1H, d,  $J=3.3$  Hz)

#### 参考例 11-B

化合物11-B(化合物11において $\text{R}_4=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}_5=\text{CH}_3$ の化合物)の製造 参考例11-Aと全く同様に、既知化合物である化合物8-B(化合物8において $\text{R}_4=\text{CH}_3$ である化合物)と参考例10で得た化合物10-Aを処理して、目的の化合物11-Bを得た。収率62.0%、油状物。

$[\alpha]_D^{26} -100^\circ$  (c=1.3, MeOH)

MS 365, 324, 309

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.26(3H, d,  $J=6.7$  Hz)、1.48(9H, s)、1.63(3H, d,  $J=6.7$  Hz)、3.43(3H, s)、5.2~5.6(1H, m)、7.23(1H, d,  $J=3.3$  Hz)、7.69(1H, s,  $J=3.3$  Hz)

#### 参考例 12-A

化合物13-C(化合物13において $\text{R}_6=\text{OCH}_2\text{Ph}$ である化合物)

## の製造

既知物である化合物 13-A (化合物 13 において  $R = OCH_3$  である化合物) 0.87 g (2.4 ミリモル) をエタノール 5 ml に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム 3 ml を加える。室温で 30 分間攪拌後溶媒を減圧で留去して水を加えクエン酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去すると化合物 13-B (化合物 13 において  $R_6 = OH$  である化合物) の結晶 0.68 g (83.3%) が得られた。

この結晶 70 mg (0.2 ミリモル) をジクロルメタン 0.5 ml に溶かし、4-ジメチルアミノピリジン 2.4 mg (0.02 ミリモル)、ベンジルアルコール 30 mg (2.4 ミリモル) を加え、氷冷下 DCC 50 mg (2.4 ミリモル) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後室温で 1 晩攪拌する。析出した結晶を濾別した後、濾液を酢酸エチルでうすめ、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥する。溶媒を減圧で留去し得られた粗生成物を、TLC [展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1] で精製して融点 111.5 ~ 113.4° の結晶 (化合物 13-C) 79.6 mg (91.0%) を得た。

$[\alpha]^{26}_D + 8.38^\circ$  ( $c = 0.37$ , MeOH)

MS 438( $M^+$ )、382、365

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.38(9H, s)、3.31(2H, br. d,  $J = 5.5$  Hz)、5.1~5.3(2H, m)、5.4(2H, s)、7.0~7.5(10H, m)、8.04 (1H, s)

## 参考例 12-B

化合物 13-D (化合物 13 において  $R_6 = NHPh$  である化合物) の



## 製造


化合物 13-B 28.2 mg (0.0809 ミリモル) をジクロルメタン 0.5 ml に溶かし、BOP 試薬 35.8 mg (1.0 当量) 及びアニリン 9 mg (1.2 当量) を加え、水冷下ジイソプロピルエチルアミン 15.7 mg (1.5 当量) を滴下する。室温で一晩攪拌した後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし 10% クエン酸水飽和重曹水飽和食塩水で洗い乾燥した。粗組成物をヘキサン-酢酸エチル (2:1) を展開溶媒とする preparative TLC で精製し目的の化合物 13-D 35 mg (100%) を結晶として得た。

$[\alpha]^{26}_D$  -15.7° (c=0.305, MeOH)

MS 423, 368

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.42(9H, s)、3.31(2H, d J=6.4)、4.9-5.4 (2H, m)、7.0~7.8(11H, m)、8.09(1H, s)

同様にして参考例 12-C、12-D を行ない、以下の化合物を得た。

参考例	化合物	R <sub>6</sub>	収率	[α] <sub>D</sub>	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
12-C	13-E	-NH-Bu <sup>1</sup>	100%	-21.0° (c=0.315, CHCl <sub>3</sub> ) (25°)	404 348	1.40(9H, s)、1.49(9H, s)、 3.27(2H, d, J=5.9Hz)、 5.0-5.4(2H, m)、7.0-7.4 (6H, m)、7.93(1H, s)
12-D	13-F		96.4%	-28.2° (c=0.355, CHCl <sub>3</sub> ) (25°)	417 361	1.41(9H, s)、3.25(2H, d, J=6.4Hz)、3.76(8H, br.)、 5.0-5.5(2H, m)、6.9-7.3 (6H, m)、7.84(1H, s)

## 参考例 13-A

化合物 15-A (化合物 15 において  $R_4 = CH_3$ 、 $R_6 = OCH_3$  である化合物) の製造

既知物である化合物 13-A 330 mg (0.91 ミリモル) をジクロロメタン 1.4 ml に溶かし氷冷下、トリフルオロ酢酸を 0.6 ml 加え室温で 1.5 時間攪拌する。溶媒を減圧で留去してエーテルを加えると結晶化する。この白色結晶を濾取して乾燥する。収量 339 mg (98.9%)。

この結晶 314 mg (0.835 ミリモル) をアセトニトリル 4.2 ml に溶かし、BOP 試薬 369 mg (0.835 ミリモル) 及び既知物である化合物 14 ( $R_4 = CH_3$ ) 240 mg (0.835 ミリモル) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 270 mg (2.09 ミリモル) を滴下する。室温で 1 晩攪拌した後反応液を酢酸エチルでうすめ、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥した。粗生物をジクロロメタン-メタノール (50:1) を溶出液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 15-A 431 mg (97.1%) を粉末として得た。

$[\alpha]^{29}_D$  -61.5° ( $c=1.02$ , MeOH)


MS 499, 440

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.12(3H, d,  $J=7.0$  Hz)、1.47(9H, s)、3.35 (3H, s)、3.95(3H, s)、5.4~5.7(1H, m)、7.22(6H, m)、8.05(1H, s)

参考例 13-A と同様にして以下の化合物を得た。

参考例	化合物	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
13-B	15-B	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	86.8%	-55.8° (c=1.11) (25°)	607 575	1.21(3H, d, J=7.0Hz)、 1.46(9H, s)、3.34(3H, s)、 5.40(2H, s)、5.56(1H, m)、 7.1-7.5(11H, m)、8.05(1H, m)
13-C	15-C	H	OCH <sub>3</sub>	83.7%	-67.2° (c=1.96) (25°)	518 490	1.46(9H, s)、3.27(3H, s)、 3.95(3H, s)、5.60(1H, m)、 7.0-7.3(6H, m)、8.05(1H, s)
13-D	15-D	CH <sub>3</sub>	NHPh	99.7%	-38.5° (c=0.33) (27°)	593 560	1.15(3H, d, J=7.0Hz)、 1.48(9H, s)、3.38(3H, s)、 7.1-7.8(11H, m)、8.08(1H, s)

(続き)

参考例	化合物	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
13-E	15-E	CH <sub>3</sub>	NH-Bu <sup>+</sup>	96.9%	-62.3° (c=0.326) (27°)	572 540	1.14(3H, d, J=7.0Hz)、 1.48(18H, s)、2.05(2H, br.)、 3.36(3H, s)、7.0-7.4(6H, m)、 7.92(1H, s)
13-F	15-F	CH <sub>3</sub>		100%	-57.5° (c=0.323) (26°)	587 554	1.14(3H, d, J=6.8Hz)、 1.48(9H, s)、3.36(3H, s)、 7.0-7.4(6H, m)、7.82(1H, s)

## 参考例 14-A

化合物 17-A (化合物 17 において  $-A_2-R_7=CH_2CH_2-Ph$  の化合物) の製造

既知化合物 8-B (化合物 8 において  $R_4=CH_3$  の化合物) から参考例 11 にしたがって得られるカルボン酸 30.5 mg (0.106 ミリモル) をアセトニトリル 1 ml に溶かし、BOP 試薬 51.6 mg (1.1 当量) 及びブフェネチルアミン 14.1 mg (1.1 eq) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 20.6 mg (1.5 当量) を滴下する。室温で一晩攪拌した後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし 10% クエン酸水、飽和重曹水飽和食塩水で洗い乾燥した。粗生成物をジクロルメタン-メタノール (10 : 1) を展開溶媒とする preparative TLC で精製し、目的の化合物 17-A 38.3 mg (92.5%) を粉末として得た。

$[\alpha]^{26}_D -21.6^\circ$  ( $c=1.02$ , MeOH)


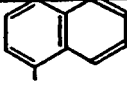

MS 358, 317

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.19(3H, d,  $J=7.0$  Hz)、1.48(9H, s)、3.37(3H, s)、7.1-7.4(5H, m)

参考例 14-A と全く同様にして以下の化合物を得た。

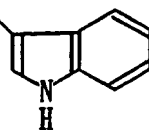
参考例	化合物	-A <sub>2</sub> -R <sub>7</sub>	収率	$[\alpha]_D^{20}$ (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
14-B	17-B	-Ph	80.6%	-59.4° (c=0.204) (29°)	330 289	1.33(3H, d, J=7.0Hz)、 1.48(9H, s)、3.51(3H, s)、 7.0~7.7(5H, m)
14-C	17-C	-CH <sub>2</sub> Ph	86.6%	-19.2° (c=0.285) (29°)	344 303	1.26(3H, d, J=7.0Hz)、 1.47(9H, s)、3.42(3H, s)、 4.43(2H, d, J=5.7Hz)、 7.30(5H, s)
14-D	17-D	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	87.2%	-36.1° (c=0.23) (28°)	372 331	1.22(3H, d, J=7.0Hz)、 1.47(9H, s)、3.44(3H, s)、 7.1~7.4(5H, m)
14-E	17-E	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{(S)} - \text{CH}_2 - \diagup \\ \text{Ph} \end{array}$	87.7%	-111.6° (c=0.865) (25°)	391 358	1.23(3H, d, J=7.0Hz)、 1.45(9H, s)、3.40(3H, s)、 7.1~7.4(5H, m)

(続き)

参考例	化合物	-A <sub>2</sub> -R <sub>7</sub>	収率	[α] <sub>D</sub> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
14-F	17-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	66.8%	-36.5° (c=1.145) (26°)	397 364	1.23(3H, d, J=6.8Hz)、 1.48(9H, s)、3.44(3H, s)
14-G	17-G	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	91.2%	-27.2° (c=0.328) (29°)	440 408	1.20(3H, d, J=7.0Hz)、 1.47(9H, s)、3.37(3H, s)、 7.2-8.2(7H, m)
14-H	17-H		71.7%	-73.2° (c=0.342) (29°)	337 296	1.35(3H, d, J=7.0Hz)、 1.47(9H, s)、3.51(3H, s)、 6.97(1H, d, J=3.7Hz)、 7.45(1H, d, J=3.7Hz)



## 参考例 15

化合物 18-A ( $-A_2-R_7=CH_2CH_2-$  の化合物) の製造

化合物 8 を出発原料とし、フローシート 6 に示したごとく脱ベンジル  
 化 (参考例 11 参照)、脱 BOC 化、Z 化の各工程を経由して得た Z 化  
 カルボン酸とトリプタミンとから参考例 14-A と同様にして化合物 1  
 8-A を得た。

 $[\alpha]^{28}_D -6.4^\circ$  ( $c=1.41$ , MeOH)

MS 593, 560

 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 1.0-1.3(3H, m)、3.28(3H, s)、6.9-8.0(6H, m)

## 実施例 1

化合物 12-A (化合物 12 において  $R_1$ ,  $R_2=$   $CH$ 、  
 $CH_3$

$R_3=$   $CH-CH_2$ ,  $R_4=CH_3$ ,  $R_5=PhCH_2$  である化合

物) の製造

参考例 6-G で得た化合物 6-G 108 mg (0.222 ミリモル)  
 に氷冷下濃塩酸 1 ml を加え 1 時間攪拌する。減圧乾固したのちジメチ  
 ルホルムアミド 2 ml に溶かし氷冷しながらトリエチルアミン 0.15  
 ml を加える。トリエチルアミン塩酸塩が析出してくるがそのまま減圧  
 乾固して乾燥する。一方既知化合物である化合物 11-C (化合物 11

において $R_4=CH_3$ 、 $R_5=PhCH_2$ である化合物) 105mg (0.222ミリモル) を酢酸エチル0.4mlに溶かし氷冷下2N塩化水素/酢酸エチルを3.3ml加える。室温で1時間攪拌したのち溶媒を減圧で留去し、乾燥する。得られた吸湿性結晶をジメチルホルムアミド1.6mlに溶かし上記のトリペプチドカルボン酸に加え氷冷下90%DEPC 40mg (0.222ミリモル) とトリエチルアミン62 $\mu$ l (0.444ミリモル) を加える。氷冷下1時間攪拌後、室温で1晩攪拌する。溶媒を減圧で留去してジクロロメタンに溶かし飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロロメタン-メタノール(20:1)を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的物を含むフラクションを、更にヘキサン:ジクロロメタン:メタノール(2:7.5:2.5)を溶出液とするセファデックスLH-20クロマトグラフィーで精製した。目的の化合物12-Aを無定形粉末として137mg (78.4%) 得た。

$[\alpha]_D^{27} -89.0^\circ$  ( $c=0.60$ , MeOH)

MS 741, 693

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 2.32(6H, s)、2.96(3H, s)、3.32(3H, s)、  
3.40(3H, s)、5.56(1H, m)、6.8~7.3(9H, m)、  
7.73(1H, d,  $J=3.3$  Hz)

#### 実施例2-14

実施例1と全く同様にして実施例2~14を行ない、以下の化合物を得た。

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	旋光度 (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , δ)
2	12-B	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ >\text{CH}- \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-61.6° (25°) c=1.30	742(M <sup>+</sup> ) 699 667	2.29(6H, s)、2.82 (3H, s)、3.31(3H, s)、 3.33(3H, s)、5.52(1H, m)、 6.9~7.4(9H, m)、7.73 (1H, d, J=3.3 Hz)
3	12-C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-84.9° (26°) c=1.02	665	1.24(3H, d, J=7.0 Hz)、 1.60(3H, d, J=7.0 Hz)、 2.23(6H, s)、2.99(3H, s)、 3.30(3H, s)、3.39(3H, s)、 6.75(1H, d, J=9.2 Hz)、 7.12(1H, d, J=8.1 Hz)、 7.25(1H, d, J=3.3 Hz)、 7.66(1H, d, J=3.3 Hz)、
4	12-D	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ >\text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-79.4° (23°) c=0.33	770(M <sup>+</sup> ) 727 679	2.48(6H, s)、3.02 (3H, s)、3.32(6H, s)、 7.0~7.4(9H, s)、 7.71(1H, d, J=3.3 Hz)

実施例 2 ~ 14 - 続

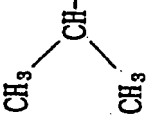
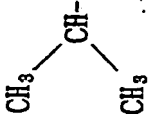
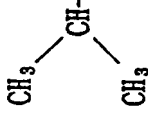
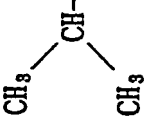
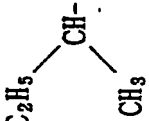
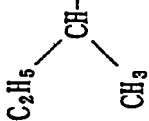
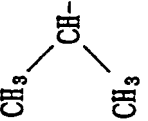
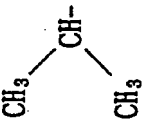
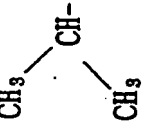
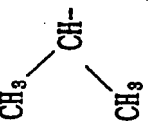
15

16

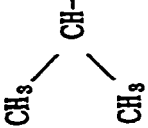
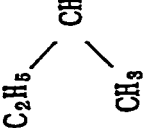
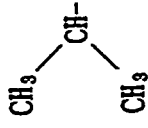
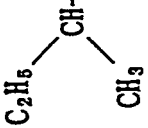
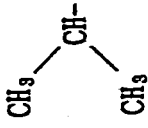
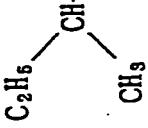
5

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	旋光度 (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , δ)
5	12-E	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	PhCH <sub>2</sub> -	-76.1° (28°) c=0.47	770(M <sup>+</sup> ) 727 679	2.27(6H, s), 3.02(3H, s), 3.25(3H, s), 3.29(3H, s), 5.62(1H, m), 6.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.1~7.3(6H, m), 7.59 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73(1H, d, J=3.3 Hz),
6	12-F	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-87.5° (24°) c=0.33	798(M <sup>+</sup> ) 755 741	2.21(6H, s), 2.96(3H, s), 3.32(3H, s), 3.38(3H, s), 5.52(1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.0~7.3(7H, m), 7.72(1H, d, J=3.3 Hz),
7	12-G	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-80.6° (24°) c=0.37	812(M <sup>+</sup> ) 755 721	2.21(6H, s), 3.01(3H, s), 3.31(6H, s), 5.51(1H, m), 6.79(1H, d, J=9.2 Hz), 7.1~7.5(7H, m), 7.71 (1H, d, J=3.3 Hz),

## 実施例 2 ~ 14 - 続

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
8	12-H				H	PhCH <sub>2</sub> -	-90.2° (c=0.34) (27°)	770 727	2.97(3H, s), 3.24 (3H, s), 3.36(3H, s), 5.63(1H, m), 7.1-7.3 (7H, m), 7.73(1H, d, J=3.3Hz)
9	12-I				CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-70.4° (c=0.26) (27°)	798 755	3.02(3H, s), 3.33 (6H, s), 5.56(1H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.73 (1H, d, J=3.1Hz)
10	12-J			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-82.9° (c=0.21) (26°)	770 727	2.97(3H, s), 3.33 (6H, s), 5.56(1H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.73 (1H, d, J=3.1Hz)
11	12-K			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-79.1° (c=0.665) (25°)	742 699	3.28(3H, s), 3.33 (6H, s), 5.56(1H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.73 (1H, d, J=3.3Hz)

## 実施例 2~14-続き

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	$[\alpha]_D^{25}$ (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDC1 <sub>3</sub> , δ)
12	12-L	H			CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-79.3° (c=0.545) (24°)	742 710	2.65(6H, s), 3.01(3H, s), 3.33(6H, s), 5.55(1H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.73(1H, d, J=3.1Hz)
13	12-M		PhCH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-67.8° (c=0.905) (25°)	832 789	2.90(3H, s), 3.33(3H, s), 3.34(3H, s), 5.56(1H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.72(1H, d, J=3.3Hz)
14	12-N	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	-80.6° (c=0.17) (26°)	756 665	2.44(6H, s), 3.02(3H, s), 3.33(6H, s), 5.40(1H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.73(1H, d, J=3.1Hz)

## 実施例 15

化合物 16-A (化合物 16 において  $R_1 =$   $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_2 =$

5  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_3 =$   $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_4 = \text{CH}_3$ 、 $R_6 = \text{OCH}_3$ である

化合物) の製造

化合物 6-H 93 mg (0.192 ミリモル) に氷冷下濃塩酸  
10 0.5 ml を加え 1 時間攪拌する。減圧乾固したのち、ジメチルホルム  
アミド 2 ml に溶かし、氷冷しながらトリエチルアミン 0.15 ml を  
加える。トリエチルアミン塩酸塩が析出してくるが、そのまま減圧乾固  
して乾燥する。

一方、参考例 13-A で得た化合物 15-A 102 mg (0.192  
15 ミリモル) を酢酸エチル 0.4 ml に溶かし、氷冷下 2 N 塩化水素/酢  
酸エチルを 3.3 ml 加える。室温で 1 時間攪拌後溶媒を減圧で留去し  
乾燥する。得られた吸湿性結晶をジメチルホルムアミド 0.8 ml に溶  
かし、上記のトリペプチドカルボン酸に加え氷冷下 90% DEPC 3  
5 mg (0.192 ミリモル) とトリエチルアミン 54  $\mu$ l (0.38  
20 4 ミリモル) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後、室温で 1 晩攪拌する。

溶媒を減圧で留去してジクロロメタンに溶かし、飽和重曹水、飽和食  
塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロロメタン：メタノール

(30 : 1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ  
ーで精製し、目的物フラクションをさらにヘキサン：ジクロロメタン：

メタノール (2 : 7.5 : 2.5) を溶出液とするセファデックス LH  
-20 クロマトグラフィーで精製した。目的の化合物 16-A を無定形  
粉末として 100 mg (62.0%) 得た。

$[\alpha]^{27}_D$  -64.7° (c=0.66, MeOH)

MS 799, 751

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.33(6H, s)、3.02(3H, s)、3.32(6H, s)、  
3.95(3H, s)、5.53(1H, m)、6.8~7.5(7H, m)、  
8.05(1H, s)

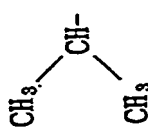
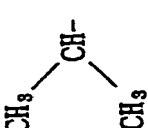
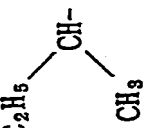
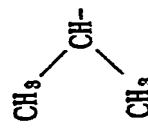
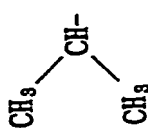
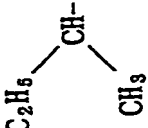
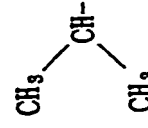
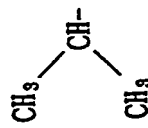
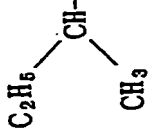

#### 実施例 16-22

実施例 15 にしたがって実施例 16~22 を行ない、以下の化合物を  
得た。



実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
16	16-B				CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	-61.6° (c=0.83) (25°)	886 875 843	2.51(6H, br.), 3.02(3H, s), 3.32(6H, s), 5.39(2H, s), 5.52(1H, m), 7.0-7.5(12H, m), 8.04(1H, s)
17	16-C				H	OCH <sub>3</sub>	-73.3° (c=0.30) (26°)	828 785	3.02(3H, s), 3.26(6H, s), 3.95(3H, s), 7.2-7.3(6H, m), 8.05(1H, s)
18	16-D				CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-71.0° (c=0.465) (26°)	842 799	2.32(6H, s), 2.97(3H, s), 3.32(3H, s), 3.40(3H, s), 3.95(3H, s), 7.2-7.3(6H, m), 8.05(1H, s)
19	16-E				H	OCH <sub>3</sub>	-76.8° (c=0.50) (27°)	828 785	2.98(3H, s), 3.24(3H, s), 3.34(3H, s), 3.95(3H, s), 5.60(1H, m), 7.1-7.3(6H, m), 8.05(1H, s)

(続き)

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
20	16-F				CH <sub>3</sub>	-NHPH	-42.9° (c=0.385) (27°)	903 860	3.00(3H, s), 3.33 (3H, s), 3.34(3H, s), 5.55(1H, m), 5.55 (1H, m), 7.1-7.8 (11H, m), 8.07(1H, s)
21	16-G				CH <sub>3</sub>	-NHBu <sup>t</sup>	-60.7° (c=0.29) (28°)	883 868	1.48(9H, s), 2.51 (6H, br.), 3.03(3H s), 3.33(6H, s), 5.49(1H, m), 7.1- 7.3(6H, m), 7.90 (1H, s)
22	16-H				CH <sub>3</sub>		-64.4° (c=0.341)	897 854	2.44(6H, br.), 3.03 (3H, s), 3.33(6H, s), 5.56(1H, m), 7.1- 7.3(6H, m), 7.82 (1H, s)

5

10

15

20

## 実施例 23

化合物 16-I (化合物 16 において  $R_1 =$   $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_2 =$

5  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_3 =$   $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_4 = \text{CH}_3$ 、 $R_6 = \text{OBu}^t$  である

化合物) の製造

1. 化合物 16-A 120 mg (0.142 ミリモル) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶かし氷冷下 1 N 水酸化ナトリウムを 0.16 ml  
10 加える。氷冷下で 30 分間、ついで室温で 90 分間攪拌する。氷冷して 1 N 塩酸を 0.16 ml 加えたのち溶媒を減圧で留去して、ジクロルメタンに溶かし、析出した塩化ナトリウムを濾去する。濾液をヘキサン：ジクロルメタン：メタノール (2 : 7.5 : 2.5) を溶出液とするセ  
15 ファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製した。目的物は再び水に溶かして凍乾し、化合物 16 カルボン酸 ( $R_6 = \text{OH}$ ) の粉末 114 mg (96.5%) を得た。

2. 上記カルボン酸 30 mg (0.024 ミリモル) をジクロルメタン 0.5 ml に溶かし、ドライアイス-アセトンで冷却下濃硫酸 10  $\mu$   
20 l とイソブテン 1 ml を加え、封管中 2 日攪拌する。反応液に飽和重曹水 5 ml を加えてジクロルメタンで抽出し、水洗後乾燥する。溶媒を減圧で留去しヘキサン：ジクロルメタン：メタノール (2 : 7.5 : 2.5) を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目的物の化合物 16-I を無定形粉末として 13 mg (62.5

%) 得た。

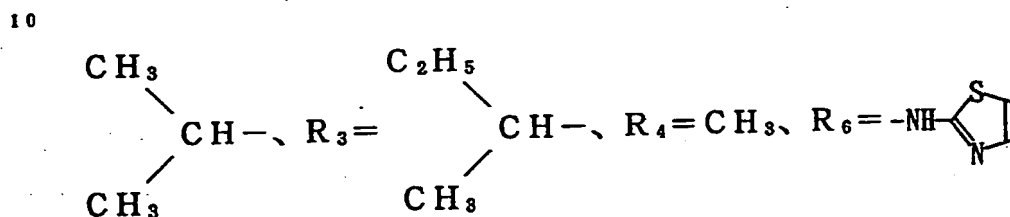
$[\alpha]^{25}_D$   $-60.6^\circ$  ( $c=0.35$ , MeOH)

MS 841、840、793

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ ) 1.58(9H, s)、2.57(6H, br.), 3.02(3H, s)、  
3.31(6H, s)、5.46(1H, m)、7.0~7.4(7H, m)、7.93(1H, s)

#### 実施例 24

化合物 16-J (化合物 16 において  $\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $\text{R}_2 =$



である化合物) の製造

15 化合物 16 カルボンサン ( $\text{R}_6 = \text{OH}$ ) 21.5 mg (0.026 ミリモ  
ル) をアセトニトリル 0.5 ml に溶かし、BOP 試薬 11.5 mg (1 当量)  
及び 2-アミノチアゾール 2.6 mg (1 当量) を加え、氷冷下ジイソブ  
ロピルエチルアミン 5 mg (1.5 当量) を滴下する。室温で一晩攪拌し  
た後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし、10%ク  
エン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥した。粗生成物をジクロ  
20 ルメタン-メタノール (10 : 1) を展開溶媒とする preparative T  
LC で分取し、目的物フラクションをさらにヘキサン : ジクロルメタン  
 : メタノール (2 : 7.5 : 2.5) を溶出液とするセファデックス LH  
 -20 クロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 16-J 13.7 mg

(57.7%) を無定形粉末として得た。

$[\alpha]^{28}_D$   $-48.8^\circ$  ( $c=0.25$ , MeOH)

MS 910, 867

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.01(3H, s), 3.33(3H, s), 3.37(3H, s),  
5.52(1H, m), 7.05(1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.2-7.3  
(6H, m), 7.50(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 8.16(1H, s)

## 実施例 25

化合物 16-K (化合物 16 において  $\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ,  $\text{R}_2 =$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ,  $\text{R}_3 = \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ,  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_6 = \text{NH}_2$  である化

合物) の製造

化合物 16-A 21mg (0.025ミリモル) をアンモニア-飽和  
メタノール 3ml に溶かし室温に 1 時間放置する。溶媒を減圧で留去し  
てヘキサン:ジクロルメタン:メタノール (2:7.5:2.5) を溶  
出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目  
的の化合物 16-K を無定形粉末として 20mg (96.0%) 得た。

$[\alpha]^{25}_D$   $-65.8^\circ$  ( $c=0.41$ , MeOH)

MS 784, 736

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.48(6H, s), 3.06(3H, s), 3.33(6H, s),  
5.50(1H, m), 7.0~7.6(7H, m), 8.04(1H, s)

## 実施例 26-27

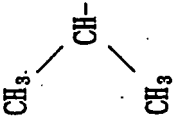
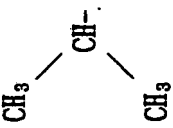
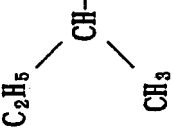
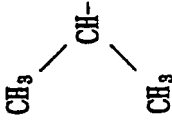
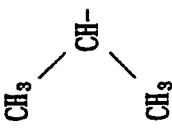
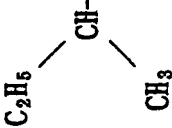
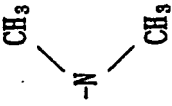
実施例 25 のアモニア飽和メタノールの代りに 70 % エチルアミン  
水溶液又は 5 % ジメチルアミン水溶液を用いて下表に示す化合物を得た。

5

10

15

20

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	[α] <sub>D</sub> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
26	16-L				CH <sub>3</sub>	-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-63.5° (c=0.32) (25°)	812 764	2.48(6H, s), 3.02 (3H, s), 3.32(6H, s), 5.46(1H, m), 7.0- 7.5(7H, m), 7.92 (1H, s)
27	16-M				CH <sub>3</sub>		-67.1° (c=0.255) (28°)	885 812	1.67(6H, s), 3.16 (3H, s), 3.33(3H, s), 7.1-7.3(6H, m), 7.26(1H, s)

## 実施例 28

化合物 19-A (化合物 19 において  $R_1 = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_2 =$

5  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $R_3 = \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $-A_2-R_7 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$  の化

合物) の製造

化合物 6-H 27.7 mg (0.057 ミリモル) をジクロルメタ  
ン 0.3 ml に溶かし、氷冷下トリフルオロ酢酸 0.3 ml を加える。室温で  
10 1 時間攪拌後、溶媒を減圧で留去したのち、充分減圧乾燥する。一方化  
合物 7-A 22.3 mg (0.057 ミリモル) を氷冷下 2 N 塩化水素/  
酢酸エチルに溶かし室温で 1 時間攪拌する。溶媒を減圧で留去し乾燥し、  
ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし、上記のトリペプチドカルボン  
酸に加え、氷冷下 95% DEPC 9.8 mg (1.0 当量) とトリエチル  
15 アミン 16  $\mu$ l (2 当量) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後、室温で一晩  
攪拌する。

溶媒を減圧で留去してジクロルメタンに溶かし、飽和重曹水、飽和食  
塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロルメタン-メタノール (1  
0 : 1) を展開溶媒とする preparative TLC で分取し、目的物フラ  
20 クションをさらにヘキサン :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH (2 : 7.5 : 2.5)  
を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製し  
た。目的の化合物 19-A を 35.8 mg (89.5%) を無定形粉末とし  
て得た。



71

 $[\alpha]^{25}_D -38.0^\circ$  (c=0.566, MeOH)

MS 701, 658

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ ) 1.16(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、2.23(6H, s)、3.00  
(3H, s)、3.30(3H, s)、3.34(3H, s)

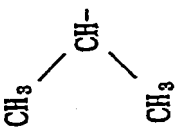
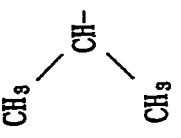
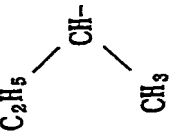
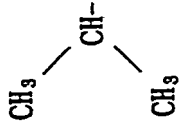
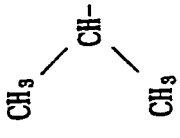
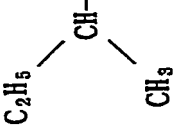
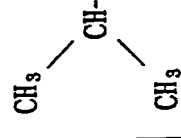
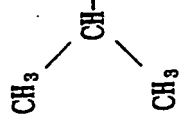
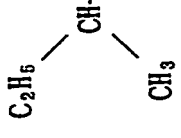
実施例 28 と同様にして以下の化合物を得た。

5

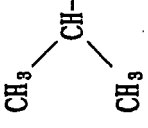
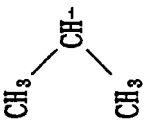
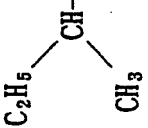
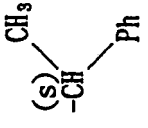
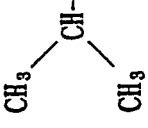
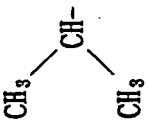
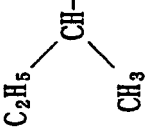

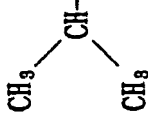
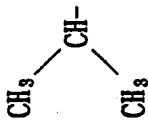
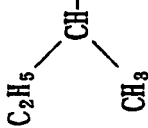
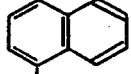
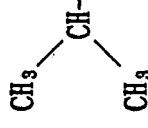
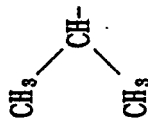
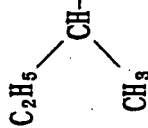

10

15

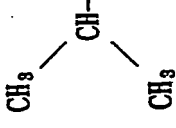
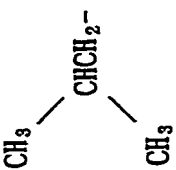
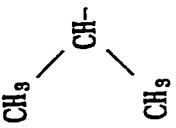
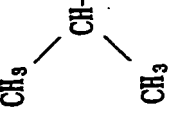
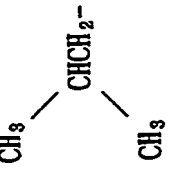
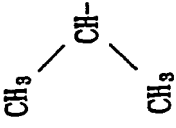
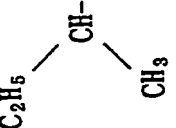
20

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	-A <sub>2</sub> R <sub>7</sub>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
29	19-B				-Ph	-52.6° (c=0.352) (28°)	673 630	1.36(3H, d, J=7.0Hz), 3.02(3H, s), 3.34 (3H, s), 3.47(3H, s), 7.0-7.7(6H, m)
30	19-C				-CH <sub>2</sub> Ph	-35.8° (c=0.330) (28°)	688 644	1.28(3H, d, J=7.0Hz), 2.33(6H, br.), 3.01 (3H, s), 3.30(3H, s), 3.39(3H, s), 7.2- 7.4(5H, m)
31	19-D				-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-47.1° (c=0.312) (27°)	716 672	1.28(3H, d, J=7.0Hz), 2.36(6H, s), 3.00 (3H, s), 3.33(3H, s), 3.41(3H, s), 7.1- 7.3(5H, m)

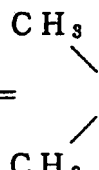
(続き)

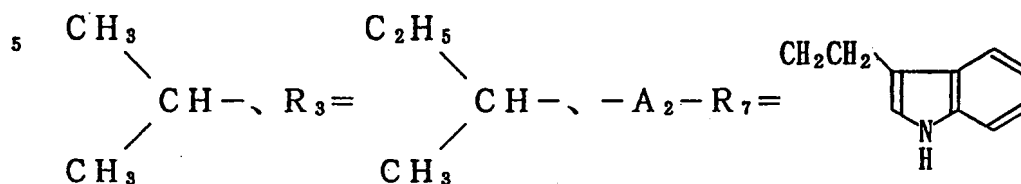
実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	-A <sub>2</sub> R <sub>7</sub>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
32	19-E					-94.8° (c=0.335) (28°)	658	1.49(3H, d, J=7.0Hz), 2.44(6H, br. s), 3.02 (3H, s), 3.33(3H, s), 3.38(3H, s), 7.2- 7.4(5H, m)
33	19-F					-48.3° (c=0.265) (28°)	644	2.48(6H, br. s), 3.02 (3H, s), 3.33(3H, s), 3.41(3H, s)
34	19-G					-34.1° (c=0.347) (29°)	708	3.00(3H, s), 3.29 (3H, s), 3.34(3H, s), 7.2-8.3(7H, m)
35	19-H					-61.9° (c=0.315) (29°)	680 637	1.40(3H, d, J=7.0Hz), 2.51(6H, s), 3.15(3H, s), 3.37(3H, s), 3.42 (3H, s), 6.93(1H, d, J= 3.5Hz), 7.48(1H, d, J= 3.7Hz)

(続き)

実施例	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	-A <sub>2</sub> R <sub>7</sub>	[α] <sub>D</sub> (MeOH)	MS	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
36	19-I	H			-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-54.7° (c=0.625) (29°)	659 644 627	1.21(3H, d, J=7.0Hz)、 2.42(6H, s)、2.98 (3H, s)、3.35(6H, s)、 7.1-7.4(5H, m)
37	19-J				-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-53.3° (c=0.368) (28°)	701 658	1.21(3H, d, J=7.3Hz)、 2.44(6H, s)、2.98 (3H, s)、3.35(6H, s)、 3.38(3H, s)、7.1-7.3 (5H, m)
38	19-K		PhCH <sub>2</sub> -		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-18.7° (c=0.307) (30°)	749 706	2.92(3H, s)、3.31 (3H, s)、3.36(3H, s)、 7.1-7.4(10H, m)

## 実施例 39

化合物 19-L (化合物 19 において  $R_1 =$    $CH-$ 、 $R_2 =$



化合物) の製造

化合物 18-A を参考例 5-A にしたがって Z を除去した生成物と、  
 10 化合物 6-H とを実施例 28 にしたがって反応して目的の化合物 19-L を得た。

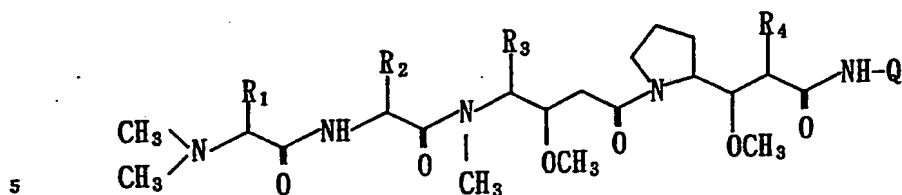
$[\alpha]^{27}_D -25.9^\circ$  ( $c=0.255$ , MeOH)

MS 740, 697

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 2.64(6H, br.), 3.03(3H, s), 3.30(6H, s),  
 15 7.0-7.7(5H, m), 8.4(1H, m)

## 請求の範囲

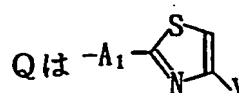
## 1. 式




式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表わし；

10

Qは  又は  $-A_2-R_7$  の基を表わし、ここで

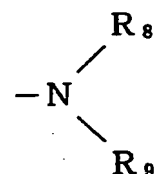
$A_1$ は直接結合又は  を表わし、

Yは水素原子又は  $-COR_6$  を表わし、

$R_5$ は水素原子、低級アルキル基又はアラルキルを表わし、

15

$R_6$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は

 (ここで、 $R_8$ 及び $R_9$ は同一もしくは相異なり、それぞ

20

れ水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選ばれる1又は2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基を表わすか、或いは

$R_8$ と $R_9$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあってさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでもよい4～7員

の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、

A<sub>2</sub>は直接結合又は低級アルキレン基を表わし、

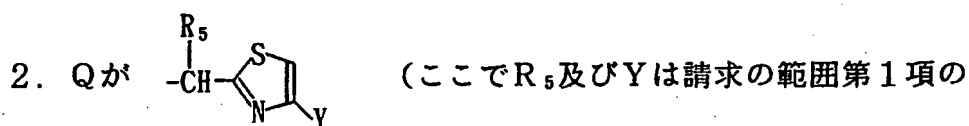
R<sub>7</sub>はシクロアルキル基、アリール基又はインドリル基を表わす、

ただし、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がイソプロピル基を表わし、R<sub>3</sub>がsec-ブ

チル基を表わし、R<sub>4</sub>がメチル基を表わし、そしてQがα-(2-

チアゾリル)フェネチル基を表わす場合を除く、

で示されるテトラペプチド誘導体又はその塩。



意味を有する)を表わす請求の範囲第1項記載のテトラペプチド誘導体  
又はその塩。

3. Yが水素原子を表わす請求の範囲第2項記載のテトラペプチド誘  
導体又はその塩。

4. R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がイソプロピル基を表わし、R<sub>3</sub>がsec-ブチル基  
を表わし、R<sub>4</sub>がメチル基を表わし、R<sub>5</sub>がベンジル基を表わし、そして  
Yが-COR<sub>6</sub>(ここでR<sub>6</sub>は請求の範囲第1項の意味を有する)を表わ  
す請求の範囲第2項記載のテトラペプチド誘導体又はその塩。

5. Qが-A<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>の基を表わし、ここでA<sub>2</sub>が低級アルキレン基を  
表わす請求の範囲第1項記載のテトラペプチド誘導体又はその塩。

6. R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がイソプロピル基を表わし、R<sub>3</sub>がsec-ブチル基  
を表わし、R<sub>4</sub>がメチル基を表わし、そしてR<sub>7</sub>がアリール基を表わす請  
求の範囲第5項記載のテトラペプチド誘導体又はその塩。

7. 請求の範囲第1項記載のテトラペプチド誘導体又はその塩を有効

成分とする抗腫瘍剤。

5

10

15

20



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01005

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> C07K5/06, A61K37/02		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07K5/00, A61K37/02	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	Biochem. Pharmacol., Vol. 40, No. 8 (1990), George R. Pettit et al., "Structure- activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10" pp. 1859-1864	1-3, 7
X	J. Med. Chem., Vol. 33, No. 12 (1990), George R. Pettit et al., "Chiral modifications of dolastatin 10: the potent cytostatic peptide (19aR)- isodolastatin 10" pp. 3132-3133	1-3, 7
A	Biochem. Pharmacol., Vol. 40, No. 8 (1990), George R. Pettit et al., "Structure- activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10" pp. 1859-1864	4-6
A	J. Med. Chem., Vol. 33, No. 12 (1990), George R. Pettit et al., "Chiral modifications of dolastatin 10: the	4-6
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
October 28, 1992 (28. 10. 92)		November 17, 1992 (17. 11. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

potent cytostatic peptide (19aR) -  
isodolastatin 10" pp. 3132-3133

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 01005

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. <sup>4</sup> C07K5/06, A61K37/02		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07K5/00, A61K37/02	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	Biochem. Pharmacol., 第40巻, 第8号(1990) George R. Pettit, et al 「Structure- activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10」 pp. 1859-1864	1-3, 7
X	J. Med. Chem., 第33巻, 第12号(1990) George R Pettit, et al 「Chiral modifi- cations of dolastatin 10: the potent cytostatic peptide (19aR)-isodolastatin 10」 pp. 3132-3133	1-3, 7
A	Biochem. Pharmacol., 第40巻, 第8号(1990) George R. Pettit, et al 「Structure- activity studies with chiral isomers	4-6
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
28. 10. 92	17.11.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 H 8 3 1 8
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	前 田 憲 彦

第2ページから続く情報

A	<p>( 置換の続き )</p> <p>and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10」 pp. 1859-1864</p> <p>J. Med. Chem. , 第33巻, 第12号 (1990) George R Pettit, et al 「Chiral modifications of dolastatin 10: the potent cytostatic peptide (19aR)-isodolastatin 10」 pp. 3132-3133</p>	4-6
---	---	-----

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。